medicamentos na prática clínica

Elvino Barros
Helena M. T. Barros
e colaboradores

artmed®

medicamentos
na prática clínica

medicamentos na prática clínica

Elvino Barros
Helena M. T. Barros
e colaboradores

artmed®

As informações contidas neste livro foram revisadas cuidadosamente no que diz respeito a doses e indicações. Contudo, recomenda-se a consulta a outras fontes de referência sempre que necessário. Esta obra é o resultado de um trabalho independente, não havendo qualquer tipo de participação da indústria farmacêutica.

B277 Barros, Elvino.
Medicamentos na prática clínica [recurso eletrônico] / Elvino Barros, Helena M. T. Barros. – Dados eletrônicos. – Porto Alegre : Artmed, 2010.

Editado também como livro impresso em 2010.
ISBN 978-85-363-2317-6

1. Medicação. 2. Medicina clínica. I. Barros, Helena M. T. II. Título.

CDU 615.03

Catalogação na publicação: Renata de Souza Borges CRB-10/1922

medicamentos na prática clínica

Elvino Barros
Helena M.T. Barros
e colaboradores

2010

© Artmed Editora S.A., 2010

Capa:
Tatiana Sperhacke – TAT Studio

Imagem da capa:
© *iStockphoto.com/bpalmer*

Preparação do original:
Sandra da Câmara Godoy

Leitura final:
Marcia Rolim Serafini

Editora Sênior – Biociências:
Letícia Bispo de Lima

Editora Júnior – Biociências:
Laura Ávila de Souza

Projeto e editoração:
Armazém Digital® Editoração Eletrônica – Roberto Carlos Moreira Vieira

Reservados todos os direitos de publicação, em língua portuguesa, à
ARTMED® EDITORA S.A.
Av. Jerônimo de Ornelas, 670 - Santana
90040-340 Porto Alegre RS
Fone (51) 3027-7000 Fax (51) 3027-7070

É proibida a duplicação ou reprodução deste volume, no todo ou em parte, sob quaisquer formas ou por quaisquer meios (eletrônico, mecânico, gravação, fotocópia, distribuição na Web e outros), sem permissão expressa da Editora.

SÃO PAULO
Av. Embaixador Macedo Soares, 10.735 - Pavilhão 5 - Cond. Espace Center
Vila Anastácio 05095-035 São Paulo SP
Fone (11) 3665-1100 Fax (11) 3667-1333

SAC 0800 703-3444

IMPRESSO NO BRASIL
PRINTED IN BRAZIL

AUTORES

Elvino Barros. Médico do Serviço de Nefrologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). Professor adjunto do Departamento de Medicina Interna da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Doutor em Nefrologia pela Escola Paulista de Medicina (UNIFESP-EPM).

Helena M. T. Barros. Médica. Professora Titular de Farmacologia Básica e Clínica da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA). Doutora em Psicofarmacologia pela UNIFESP.

Ana Luiza Maia. Professora Associada da Faculdade de Medicina da UFRGS. Chefe do Setor de Tireoide da Divisão de Endocrinologia do HCPA.

Adão Machado. Médico Pediatra. Infectologista do Hospital Universitário da Universidade Luterana do Brasil (ULBRA-RS). Chefe do Serviço de Controle de Infecção do Hospital Universitário da ULBRA-RS. Presidente da Comissão de Padronização de Medicamentos do Hospital Universitário da ULBRA-RS.

Andréia Biolo. Médica Cardiologista do HCPA. Professora do Curso de Pós-Graduação em Cardiologia da UFRGS. Doutora em Cardiologia pela UFRGS/Boston University.

Ariana Aguiar Soares. Mestre em Endocrinologia pela UFRGS. Doutoranda em Endocrinologia UFRGS.

Carla Adriane Jarczewski. Médica Pneumologista e Endoscopista Respiratória. Coordenadora do Programa Estadual de Controle da Tuberculose do Rio Grande do Sul. Mestre em Pneumologia pela UFRGS.

Carlos Fernando Carvalho Rizzon. Médico Pneumologista e Tisiologista do Hospital Sanatório Partenon e do Hospital Mãe de Deus, Porto Alegre.

Carlos Graeff Teixeira. Professor Titular de Parasitologia da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS). Doutor em Medicina Tropical pelo Instituto Oswaldo Cruz.

Carlos Roberto de Mello Rieder. Coordenador do Departamento Científico de Transtornos do Movimento da Academia Brasileira de Neurologia. Professor do Curso de Pós-Graduação em Clínica Médica da UFRGS. Coordenador do Ambulatório de Distúrbios do Movimento do HCPA. Doutor em Neurologia pela Universidade de Birmingham, Reino Unido.

Claudia Rhoden. Professora de Farmacologia da UFCSPA. Mestre em Farmacologia pela FFFCMPA. Doutora em Fisiologia pela UFRGS. Pós-Doutora pela Harvard University.

Claudia Godinho. Médica Neurologista. Doutoranda em Ciências Médicas pela UFRGS.

Cristina Karohl. Médica Assistente do Serviço de Nefrologia do HCPA. Mestre em Nefrologia pela UFRGS. Doutoranda em Nefrologia pela Universidade de São Paulo (USP).

Denise Conceição Mesquita Dantas. Professora Adjunta de Farmacologia da UFCSPA. Mestre em Farmacologia pela Universidade Estadual de Campinas (Unicamp). Doutora em Fisiologia pela Unicamp.

Denise Manica. Médica Residente do Serviço de Otorrinolaringologia do HCPA.

Denise Rossato Silva. Médica Pneumologista e Internista. Mestre em Ciências Pneumológicas pela UFRGS.

Denise Silveira Lehugeur. Médica Contratada do Serviço de Hematologia do HCPA. Subinvestigadora do Centro de Pesquisa Clínica em Onco-Hematologia do HCPA.

Eduardo Sprinz. Coordenador do Ambulatório HIV/AIDS do HCPA. Pesquisador da World AIDS Foundation. Doutor em Medicina pela UFRGS.

Éllen Alves de Almeida. Médica Psiquiatra. Mestranda em Psiquiatria pela UFRGS.

Emilio H. Moriguchi. Professor do Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva da Universidade do Vale do Rio dos Sinos (Unisinos). Professor de Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e Ciências Cardiovasculares da Faculdade de Medicina da UFRGS. Coordenador do Centro de Geriatria e Gerontologia do Hospital Moinhos de Vento de Porto Alegre. *Associate Editor* do periódico internacional Atherosclerosis. *Fellowship* in Geriatrics Medicine e Gerontology pela Wake Forest University School of Medicine, Estados Unidos. PhD em Medicina: Geriatria pela Universidade de Tokai, Japão. Pós-Doutor em Geriatria e Lipidologia pela Wake Forest University School of Medicine, Estados Unidos.

Ernani Luis Rhoden. Professor Adjunto Livre Docente de Urologia da UFCSPA.

Fernando Pivatto Júnior. Acadêmico de Medicina da UFCSPA.

Fernando Saldanha Thomé. Médico do Serviço de Nefrologia do HCPA. Professor Adjunto do Departamento de Medicina Interna da Faculdade de Medicina da UFRGS. *Moniteur de recherche clinique* pela Université de Montréal. *Fellowship* em Nefrologia pela University of Toronto. Doutor em Nefrologia UFRGS.

Gianna Mastroianni Kirsztajn. Médica Nefrologista. Professora e Coordenadora do Setor de Glomerulopatias da UNIFESP.

Jaqueline Neves Lubianca. Professora de Ginecologia da Faculdade de Medicina da UFRGS. Doutora em Medicina pela UFRGS.

Jordana de Fraga Guimarães. Médica Residente do Serviço de Medicina Interna do HCPA.

José Eduardo de Paula Lima. Professor Adjunto de Neurologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de São Carlos (UFSCAR). Doutor em Neurologia pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP.

José Geraldo Ramos. Professor Associado do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina da UFRGS. Professor do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da UFRGS. Vice-Diretor da Faculdade de Medicina da UFRGS. Gestor do Serviço de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital Mãe de Deus.

José Luiz da Costa Vieira. Professor do Programa de Pós-Graduação em Ciência da Saúde: Cardiologia da Fundação Universitária de Cardiologia – Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul. Pós-Doutor em Cardiologia Preventiva pela Wake Forest University, EUA.

Josemir W. Sander. MD, PhD, FRCP. Department of Clinical and Experimental Epilepsy. UCL Institute of Neurology.

Leandro Ioschpe Zimerman. Professor Adjunto da Faculdade de Medicina da UFRGS. Eletrofisiologista Cardíaco responsável pelo Setor de Arritmias do HCPA, do Hospital Moinhos de Vento e da Santa Casa de Porto Alegre. Presidente da Sociedade Brasileira de Arritmias Cardíacas. Doutor em Cardiologia pela Duke University, EUA/UFRGS.

Leila Beltrami Moreira. Professora Associada do Departamento de Farmacologia do Instituto de Ciências Básicas da Saúde da UFRGS. Coordenadora da Comissão de Medicamentos do HCPA. Doutora em Clínica Média pela UFRGS.

Lenise Valler. Médica Residente em Neurologia do HCPA.

Letícia Schwerz Weinert. Médica Residente do Serviço de Endocrinologia do HCPA.

Luana Freese. Biomédica. Mestranda em Ciências Médicas pela UFCSPA.

Luciana Paula Cadore Stefani. Professora Substituta de Anestesiologia do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da UFRGS.

Luciana Rizzieri Figueiró. Biomédica. Mestranda em Ciências da Saúde pela UFCSPA.

Luciana Signor. Farmacêutica. Mestranda em Ciências da Saúde pela UFCSPA. Supervisora do Serviço Nacional de Orientações e Informações Sobre a Prevenção do Uso Indevido de Drogas (VIVAVOZ).

Luciane Kopittke. Farmacêutica do Serviço de Saúde Comunitária (SSC) do Grupo Hospitalar Conceição (GHC). Preceptora da Residência Integrada em Saúde do GHC. Doutoranda em Ciências da Saúde pela UFCSPA. Mestre em Ciências Médicas pela UFCSPA.

Luis Beck da Silva. Professor do Programa de Pós-Graduação em Ciências Cardiovasculares da UFRGS. *Fellowship* em Insuficiência Cardíaca pela Universidade de Ottawa, Canadá. Doutor em Cardiologia pela UFRGS.

Marcelle Duarte Alves. Médica Infectologista e Internista.

Marcelo Eduardo Bigal. MD, Ph.D. Department of Neurology Albert Einstein College of Medicine.

Marcelo W. Jeffman. Médico Infectologista. Preceptor da Residência Médica e Médico Contratado do Hospital Dia do HCPA.

Márcia L. F. Chaves. Professora Adjunta do Departamento de Medicina Interna da FAMED/UFRGS. Chefe do Serviço de Neurologia do HCPA. Doutor em Clínica Médica pela UFRGS.

Maria Letícia Maia Vasquez. Farmacêutica Bioquímica da UFCSPA.

Mariana Magnus Smith. Médica Otorrinolaringologista Contratada do HCPA.

Marilise Fraga de Souza. Enfermeira. Mestre em Farmacologia pela UFCSPA. Doutoranda em Farmacologia pela UFCSPA.

Marino Muxfeldt Bianchin. Professor Adjunto do Departamento de Medicina Interna da UFGRS. Médico do Serviço de Neurologia do HCPA.

Maristela Ferigolo. Farmacêutica. Doutora em Ciências Médicas pela UFRGS. Coordenadora do Serviço Nacional de Orientações e Informações Sobre a Prevenção do Uso Indevido de Drogas (VIVAVOZ).

Marli Maria Knorst. Professora Associada do Departamento de Medicina Interna e do Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas da UFRGS. Médica do Serviço de Pneumologia do HCPA.

Maurício Schüler Nin. Farmacêutico. Mestre em Ciências Médicas pela UFCSPA. Doutorando em Ciências da Saúde pela UFCSPA.

Patrícia R. Pereira. Médica Infectologista do Hospital Divina Providência, do Hospital Bruno Born e do Hospital da UNIMED.

Pedro Dornelles Picon. Doutor em Medicina pela UFRGS. Pesquisador do Hospital Sanatório Partenon, SES/RS.

Pedro Lima Vieira. Acadêmico da Faculdade de Medicina da UFRGS. Bolsista de extensão pela UFRGS.

Pedro Schestatsky. Médico Contratado da Unidade de EMG e Potenciais Evocados do Serviço de Neurologia do HCPA. Coordenador do Ambulatório de Doenças Neuromusculares do HCPA. *Fellowship* em Neurofisiologia Clínica pela Universidade de Barcelona.

Rafael Mendonça da Silva Chakr. Médico Reumatologista. Mestrando em Reumatologia pela UFRGS.

Raquel Scherer de Fraga. Médica Gastroenterologista. Coordenadora do Programa de Residência Médica em Gastroenterologia do Hospital da Cidade de Passo Fundo. Doutoranda em Gastroenterologia pela UFRGS.

Renata Gomes Londero. Neurologista. Membro efetivo da Academia Brasileira de Neurologia. Professora dos Cursos de Medicina e Fonoaudiologia da ULBRA. Mestranda em Clínica Médica pela UFRGS.

Renata Heck. Médica Residente do Serviço de Dermatologia do HCPA.

Ricardo Machado Xavier. Professor do Departamento de Medicina Interna da Faculdade de Medicina da UFRGS. Chefe do Serviço de Reumatologia do HCPA.

Rogério Friedman. Professor Adjunto do Departamento de Medicina Interna da UFRGS e do Serviço de Endocrinologia do HCPA. Doutor em Clínica Médica pela UFRGS.

Rosane Bossle Bernardi. Médica Neurologista e Neuropediatra. Mestre em Farmacologia Básica e Clínica pela UFCSPA. Professora Assistente de Farmacologia da UFCSPA.

Rosane Gomez. Professora de Farmacologia da UFCSPA.

Rosangela Munhoz Montenegro. Médica Nefrologista do HCPA. Doutora em Medicina pela Universidade de Córdoba, Espanha.

Rosi Plotnik. Médica Rotineira da UTI do Hospital São José – Complexo Hospitalar Santa Casa. Médica Plantonista do HCPA. Componente do Board do Curso de Imersão em Terapia Intensiva Neurológica.

Sandra Silveiro. Professora Associada do Departamento de Medicina Interna da UFRGS.

Simone Fernandes. Psicóloga. Mestre em Ciências da Saúde pela UFCSPA.

Simone Magagnin Wajner. Médica formada pela UFRGS. Residência em Clínica Geral. Mestre em Endocrinologia pela UFRGS. Doutoranda em Endocrinologia pela UFRGS.

Tatiana F. Eyff. Médica Graduada pela UFRGS.

PREFÁCIO

Medicamentos na prática clínica surgiu da necessidade de um livro de consulta fácil, com informações objetivas e completas sobre o uso correto dos medicamentos disponíveis em nosso meio. A seleção dos assuntos baseia-se na forma clássica do ensino de farmacologia na área da saúde, com tópicos gerais de farmacocinética e farmacodinâmica e capítulos relacionados a regulamentos para a prescrição e dispensação de medicamentos, que não são frequentemente encontrados em livros-texto.

Este livro divide-se em duas partes. A primeira contempla os princípios próprios da farmacologia, tanto no âmbito básico como clínico, e as informações necessárias para uma prescrição adequada, racional e baseada em evidências. Nesta parte também foram incluídos os princípios básicos de toxicologia, interação medicamentosa e interferências de fármacos em exames de laboratório, para uma compreensão mais global do papel das substâncias químicas nos organismos.

A segunda parte foi organizada contemplando as diversas especialidades médicas e, dentro destas, os principais grupos farmacológicos utilizados atualmente. No início de cada grupo são apresentadas as diretrizes específicas dos tratamentos indicados, incluindo seus mecanismos de ação e seus efeitos desejados e indesejados. A seguir, cada fármaco é detalhado de forma simples e didática, destacando nomes comerciais e apresentações, usos, contraindicações, efeitos adversos e recomendações para situações especiais (como insuficiência hepática e renal, gestação e lactação).

Chegamos a este resultado final graças à colaboração de profissionais especializados em áreas básicas e clínicas de diferentes especialidades. Foram selecionados os fármacos utilizados no dia a dia do atendimento ao paciente tanto no ambiente hospitalar quanto no ambulatorial, procurando ser o mais abrangente possível. Esperamos que esta obra cumpra o objetivo de facilitar a compreensão das características cinéticas e das ações de cada medicamento, propiciando maior segurança para a prescrição.

Os organizadores

LISTA DE SIGLAS

3TC	Lamivudina
ABC	Abacavir
ACP	Analgesia controlada pelo paciente
ACTH	Hormônio adrenocorticotrófico
ACTP	Angioplastia coronariana transluminal percutânea
ADH	Hormônio antidiurético
AESP	Atividade elétrica sem pulso
AIDS	Síndrome da imunodeficiência adquirida
AINEs	Anti-infamatórios não esteroides
ALT (TGP)	Alanina transaminase
Amp	Ampola(s)
AO	Anticoncepcionais orais
AP	Absorção prolongada
ARV	Antirretroviral
AST (TGO)	Aspartato aminotransferase
ATZ	Atazanavir
AZT	Zidovudina
AV	Atrioventricular
AVE	Acidente vascular encefálico
BAV	Bloqueio atrioventricular
CIVD	Coagulação intravascular disseminada
CMV	Citomegalovírus
COX	Ciclooxigenase
CPK	Creatinofosfoquinase
Cpr	Comprimido
Cps	Cápsula(s)
Cr	Creme
d4T	Estavudina
DCE	Depuração da creatinina endógena
ddI	Didanosina
DHP	Diidropiridínico
DLV	Delavirdina
DM	Diabete melito
DMO	Densidade mineral óssea
DPOC	Doença pulmonar obstrutiva crônica
Drg	Drágea(s)
DRGE	Doença do refuxo gastresofágico
EBV	Vírus Epstein-Barr
ECG	Eletrocardiograma
EE	Etinilestradiol
EFZ	Efavirenz
EPO	Eritropoietina
FC	Frequência cardíaca
FDA	Food and Drug Administration
FSH	Hormônio foliculoestimulante
FosAPV	Fosamprenavir
Fr	Frasco(s)
FTC	Entricitabina
FV	Fibrilação ventricular
Gt	Gota(s)
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
Hb	Hemoglobina

HBV	Vírus da hepatite B
HCV	Vírus da hepatite C
HIV	Vírus da imunodeficiência adquirida
Ht	Hematócrito
IAM	Infarto agudo do miocárdio
IC	Insuficiência cardíaca
ICC	Insuficiência cardíaca congestiva
IDV	Indinavir
IECA	Inibidor da enzima conversora da angiotensina
IH	Insuficiência hepática
IM	Intramuscular
IMAO	Inibidor da monoaminaoxidase
INR	International Normalized Ratio
IPs	Inibidores de protease
IRA	Insuficiência renal aguda
IRC	Insuficiência renal crônica
ITRAN	Inibidor da transcriptase reversa análogo aos nucleosídeos
LDH	Desidrogenase lática
LES	Lúpus eritematoso sistêmico
LH	Hormônio luteinizante
LPV	Lopinavir
NLF	Nelfnavir
LNH	Linfoma não Hodgkin
MAC	Micobactérias do Complexo Avum-intracelullare
MS	Ministério da Saúde
NVP	Nevirapina
OMS	Organização Mundial da Saúde
PA	Pressão arterial
PTH	Paratormônio
RHZ	Rifampicina, isoniazida e pirazinamida
RTV	Ritonavir
SARA	Síndrome da angústia respiratória do adulto
SC	Subcutâneo
SEMZ	Estreptomicina, etionamida, etambutol e pirazinamida
SF	Soro fisiológico
SG	Soro glicosado
SGF	Soro glicofisiológico
SHM	Estreptomicina, isoniazida e etambutol
SNC	Sistema nervoso central
Sol	Solução
SQV	Saquinavir
SR	*Slow release* (liberação lenta)
SRA	Sistema renina-angiotensina-aldosterona
TBMR	Tuberculose multirresistente
TFG	Taxa de filtração glomerular
TEP	Tromboembolia pulmonar
TGI	Trato gastrintestinal
TNF	Tenofovir
TOT	Tubo orotraqueal
TP	Tempo de protrombina
TSH	Hormônio estimulante da tireoide
TTPa	Tempo de tromboplastina parcial ativado
TV	Taquicardia ventricular
TVP	Trombose venosa profunda
UI	Unidades internacionais
VD	Ventrículo direito
VE	Ventrículo esquerdo
VO	Via oral
Xpe	Xarope

SUMÁRIO

PARTE I – FUNDAMENTOS EM FARMACOLOGIA

1 Conceitos básicos em farmacologia 19
Helena M. T. Barros

2 Uso racional de medicamentos 24
Helena M. T. Barros

3 Técnica da prescrição 33
Helena M. T. Barros, Maristela Ferigolo, Luciana Signor

4 Vias de administração 45
Maria Letícia Maia Vasquez, Claudia Rhoden, Marilise Fraga de Souza, Helena M. T. Barros

5 Farmacodinâmica 60
Helena M. T. Barros, Marilise Fraga de Souza, Rosane Bossle Bernardi, Rosane Gomez

6 Farmacocinética 72
Luciane Kopittke, Claudia Rhoden, Marilise Fraga de Souza, Helena M. T. Barros

7 Reações adversas a medicamentos 84
Helena M. T. Barros, Rosane Bossle Bernardi, Maurício Schüler Nin, Luciana Rizzieri Figueiró, Denise Conceição Mesquita Dantas

8 Interações medicamentosas 101
Fernando Pivatto Júnior, Rosane Bossle Bernardi, Helena M. T. Barros

9 Monitoração terapêutica de medicamentos 120
Helena M. T. Barros, Elvino Barros, Luciana Rizzieri Figueiró, Luana Freese

10 Informações médicas sobre drogas de abuso 128
Maristela Ferigolo, Luciana Signor, Simone Fernandes, Helena M. T. Barros

11 Uso de fármacos em idosos 142
Rosane Bossle Bernardi, Helena M. T. Barros

12 Alterações no resultado dos exames laboratoriais por interferência de medicamentos 154
Luana Freese, Luciana Rizzieri Figueiró, Helena M. T. Barros

PARTE II – GRUPOS FARMACOLÓGICOS UTILIZADOS NAS ESPECIALIDADES MÉDICAS

CARDIOLOGIA

13 Antianginosos 161
Andréia Biolo

14 Antiarrítmicos 172
Leandro Ioschpe Zimerman

15 Anti-hipertensivos 185
Luis Beck da Silva, Elvino Barros, Leila Beltrami Moreira

16 Antitrombóticos e trombolíticos 221
Andréia Biolo

17 Fármacos utilizados no choque 237
Rosi Plotnik, Jordana de Fraga Guimarães, Elvino Barros

ENDOCRINOLOGIA

18 Fármacos utilizados na obesidade 247
Rogério Friedman

19 Fármacos utilizados nos distúrbios da tireoide 253
Simone Magagnin Wajner, Ana Luiza Maia

20 Antidiabéticos orais, injetáveis e insulinas 258
Letícia Schwerz Weinert , Tatiana F. Eyff,
Jordana de Fraga Guimarães, Sandra Silveiro

21 Hipolipemiantes 288
José Luiz da Costa Vieira, Pedro Lima Vieira, Emilio H. Moriguchi

22 Corticosteroides sistêmicos 304
Jordana de Fraga Guimarães, Sandra Silveiro

GASTRENTEROLOGIA

23 Antidiarreicos 320
Renata Heck, Raquel Scherer de Fraga

24 Antieméticos 325
Renata Heck, Raquel Scherer de Fraga

25 Antiulcerosos 337
Renata Heck, Raquel Scherer de Fraga

26 Laxantes 351
Renata Heck, Raquel Scherer de Fraga

GINECOLOGIA

27 Contraceptivos hormonais 360
Jaqueline Neves Lubianca, Jordana de Fraga Guimarães

28 Terapia hormonal no climatério 377
Jordana de Fraga Guimarães, José Geraldo Ramos

HEMATOLOGIA

29 Antianêmicos 382
Denise Silveira Lehugeur

INFECTOLOGIA

30 Antibacterianos 396
Adão Machado, Elvino Barros

31 Antifúngicos 479
Eduardo Sprinz, Marcelo W. Jeffman

32 Antiparasitários 503
Carlos Graeff Teixeira

33 Antirretrovirais 523
Eduardo Sprinz, Marcelle Duarte Alves, Patrícia R. Pereira, Marcelo W. Jeffman

34 Fármacos utilizados no tratamento da tuberculose 550
Pedro Dornelles Picon, Carlos Fernando Carvalho Rizzon, Carla Adriane Jarczewski

35 Antivirais 573
Eduardo Sprinz, Patrícia R. Pereira, Marcelo W. Jeffman

NEFROLOGIA E UROLOGIA

36 Diuréticos 589
Elvino Barros

37 Eletrólitos 599
Fernando Saldanha Thomé, Elvino Barros

38 Fármacos moduladores do metabolismo do cálcio e do fósforo 614
Cristina Karohl, Jordana de Fraga Guimarães

39 Fármacos utilizados na disfunção sexual 638
Ernani Luis Rhoden

NEUROLOGIA

40 Antiepilépticos 648
Marino Muxfeldt Bianchin, Jordana de Fraga Guimarães, Lenise Valler, Josemir W. Sander

41 Antimigranosos 661
Renata Gomes Londero, José Eduardo de Paula Lima,
Marino Muxfeldt Bianchin, Marcelo Eduardo Bigal

42 Antiparkinsonianos 678
Carlos Roberto de Mello Rieder , Jordana de Fraga Guimarães

43 Fármacos utilizados na doença de Alzheimer 690
Márcia L. F. Chaves, Claudia Godinho

44 Fármacos utilizados na dor neuropática 700
Pedro Schestatsky

PNEUMOLOGIA

45 Antialérgicos 707
Denise Manica, Mariana Magnus Smith

46 Antitussígenos, mucolíticos e expectorantes 720
Denise Rossato Silva, Marli Maria Knorst

47 Broncodilatadores, corticoides inalatórios e outros
medicamentos usados em pneumologia 728
Denise Rossato Silva, Marli Maria Knorst

48 Oxigenoterapia 747
Denise Rossato Silva, Marli Maria Knorst

PSIQUIATRIA

49 Ansiolíticos e hipnóticos 750
Jordana de Fraga Guimarães, Éllen Alves de Almeida

50 Antidepressivos 769
Jordana de Fraga Guimarães, Éllen Alves de Almeida

51 Antipsicóticos 795
Jordana de Fraga Guimarães, Éllen Alves de Almeida

REUMATOLOGIA

52 Analgésicos opioides 811
Jordana de Fraga Guimarães, Luciana Paula Cadore Stefani

53 Anti-inflamatórios não esteroidais e outros analgésicos e antitérmicos 825
Rafael Mendonça da Silva Chakr, Ricardo Machado Xavier

54 Fármacos utilizados em doenças reumatológicas 849
Rafael Mendonça da Silva Chakr, Ricardo Machado Xavier

55 Imunossupressores 856
Rosangela Munhoz Montenegro, Gianna Mastroianni Kirsztajn

56 Relaxantes musculares 882
Rafael Mendonça da Silva Chakr, Pedro Schestatsky

VITAMINAS E OUTROS FÁRMACOS

57 Vitaminas 888
Jordana de Fraga Guimarães, Elvino Barros

58 Outros fármacos 903
Jordana de Fraga Guimarães, Elvino Barros

Índice 925

PARTE I

Fundamentos em Farmacologia

1

CONCEITOS BÁSICOS EM FARMACOLOGIA

Helena M. T. Barros

Há muito tempo – mais de 5 mil anos – procuram-se substâncias químicas com o objetivo de curar as mais diversas doenças do homem. Apesar de serem citados vários personagens famosos na História, foi Paracelso quem melhor sistematizou o uso correto de substâncias químicas. É considerado, por isso, o "pai" da farmacologia. As definições e os usos dessa ciência, que avançou muito nos últimos anos, são as seguintes:

- **Farmacologia:** ciência que estuda o resultado da interação de um composto químico com o sistema biológico. Pode ser dividida em básica e clínica.
  - *Farmacologia básica*: estuda os efeitos dos fármacos nos animais e em outros modelos.
  - *Farmacologia clínica*: estuda os efeitos bioquímicos, fisiológicos, farmacológicos, terapêuticos e toxicológicos dos medicamentos sobre o organismo humano (sadio e doente).

Os locais de aplicação dessa ciência envolvem a pesquisa básica e a clínica, o uso e o controle de fármacos na indústria farmacêutica, em saúde pública (economia, políticas públicas, poluição/aditivos alimentares) e no campo social (abuso de drogas).

As substâncias químicas são denominadas medicamentos, fármacos e drogas.

- **Droga:** qualquer substância química capaz de produzir efeito farmacológico, isto é, capaz de provocar alterações somáticas ou funcionais, benéficas (medicamento) ou maléficas (tóxico).
- **Fármaco:** sinônimo de droga. É o princípio ativo que será preparado pela farmácia de manipulação ou pela indústria farmacêutica. Mais especificamente, medicamento de estrutura química bem definida.
- **Medicamento:** é a droga ou preparação com drogas de ação farmacológica benéfica, quando utilizada de acordo com as suas indicações e propriedades. Medicamentos são os produtos químicos utilizados com fim terapêutico.

Fármaco = droga = princípio ativo com finalidade terapêutica = medicamento

- **Genérico:** produto igual ou comparável ao de referência (ou inovador, ou original, ou de marca) em quantidade de princípio ativo, concentração, forma farmacêutica, modo de administração e qualidade; é bioequivalente,

ou seja, pretende ser com ele intercambiável. É geralmente produzido após expiração ou renúncia da patente e de direitos de exclusividade, comprovando sua eficácia, segurança e qualidade por meio de testes de biodisponibilidade e equivalência terapêutica.

- **Similar**: medicamento que usa ou não denominação genérica, apresenta o mesmo fármaco, concentração, forma farmacêutica e via de administração que o medicamento de referência ou de marca, mas não tem comprovada sua bioequivalência. Não pode, com isso, ser com ele intercambiável.

LEIS E REGRAS QUE REGEM O USO DOS FÁRMACOS EM HUMANOS

- Diretrizes e Normas para Pesquisa em Seres Humanos – Resolução CNS 196/96
- Caracterização da Representação dos Usuários – Resolução CNS 240/97
- Normas de Pesquisa com Novos Fármacos, Medicamentos, Vacinas e Testes Diagnósticos Envolvendo Seres Humanos – Resolução CNS 251/97
- Pesquisas coordenadas do exterior ou com participação estrangeira e pesquisas que envolvam remessa de material biológico para o exterior – Resolução CNS 292/99
- Pesquisas na área de reprodução humana – Resolução CNS 303/00 Pesquisas em povos indígenas – Resolução CNS 304/00
- Procedimentos experimentais – Resolução CFM 1.609/2000
- Good Clinical Practice (GCP ICH USA-EUROPA-JAPÃO) 1997 (versão em português)
- Good Clinical Practice (GCP ICH USA-EUROPA-JAPÃO) 1997 (versão em inglês)
- Boas Práticas Clínicas – Resolução Mercado Comum (MERCOSUL) 1996
- Capacidade Legal – Código Civil Brasileiro/1916
- Instrução sobre Intervenções Médicas com Objetivos Outros que Não Diagnóstico, Terapêutica ou Imunização – Prússia – 1901
- Diretrizes para Novas Terapêuticas e Pesquisa em Seres Humanos – Alemanha – 1931
- Código de Nuremberg – 1947
- Código dos Direitos de Saúde das Comunidades – 1986
- Declaração de Helsinki I – WMA/1964
- Declaração de Helsinki II – WMA/1975
- Declaração de Helsinki III – WMA/1983
- Declaração de Helsinki IV – WMA/1989
- Declaração de Helsinki V – WMA/1996
- Declaração de Helsinki VI – WMA/2000
- Diretrizes Internacionais para Pesquisa em Seres Humanos – CIOMS/1993
- Belmont Report – EEUU/1978
- Comissão de Ética Médica – Resolução Cremers 06/85
- Dispensa de Consentimento Informado em Pesquisa em Emergência – NIH/EEUU – 1996
- Normas para Ingresso em Terras Indígenas para Fins de Pesquisa – Instrução Normativa 01/95/PRESI – FUNAI/Brasil

- Normas para o Uso das Técnicas de Engenharia Genética e Liberação no Meio Ambiente de Organismos Geneticamente Modificados. Lei 8.974/95
- Manipulação genética e clonagem em humanos – Instrução Normativa CTNBio 08/97/Brasil
- Acesso ao Patrimônio Genético Brasileiro – Medida Provisória 2.052 de 29/06/2000/Brasil
- Declaração Ibero-Latino-Americana sobre Ética e Genética – Manzanillo II – 1998
- Resoluções NIH/EEUU
- *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals* – Vancouver 1997
- Uso de Informações de Prontuários e Bases de Dados – Resolução HCPA 01/97
- Utilização de Cadáver Não Reclamado para Fins de Pesquisa e Ensino. Lei 8.051/92
- Utilização de cadáveres de prisioneiros condenados à morte na China para fins de pesquisa – China/1984

FASES DE PESQUISA RELACIONADAS A MEDICAMENTOS

1. **Descoberta:** a introdução de um novo medicamento na terapêutica inicia-se por um dos seguintes processos:
   - *acaso*: quando o fármaco é descoberto por mero "acidente", como é o caso da penicilina, descoberta por Fleming em 1929, ao observar que sua cultura de *Staphylococcus aureus* havia sido inibida por um fungo contaminante.
   - *triagem empírica*: nesse método, todas as substâncias químicas que estão disponíveis no momento da pesquisa são submetidas a testes biológicos na esperança de resultados positivos em relação à sua atividade útil.
   - *extração de princípios ativos de fontes naturais*: por exemplo, morfina, atropina, insulina.
   - *modificação molecular de fármacos conhecidos*: atualmente, é o método mais usado na pesquisa de novos fármacos. Consiste em tomar uma substância química bem determinada e de ação biológica conhecida como modelo ou protótipo e daí sintetizar e ensaiar novos compostos que sejam congêneres, homólogos estruturais do fármaco matriz.
   - *planejamento racional*: por esse método são pesquisados fármacos "feitos sob medida" ou "centrados no alvo molecular", a partir das bases bioquímicas das doenças. Compreende o estudo das patologias no plano molecular, a identificação dos processos e moléculas responsáveis pelos efeitos clínicos e a escolha dos alvos específicos, normalmente macromoléculas, tais como enzimas, receptores e ácidos nucleicos, para contornar os processos patológicos.

Após a escolha do fármaco, a fase seguinte é a de estudos em animais e, posteriormente, em humanos.

2. **Desenvolvimento:** testagem preliminar por ensaios pré-clínicos (animais). A farmacologia moderna depende de pesquisa intensa, que é cada vez mais complexa e cara (por isso, os medicamentos novos são mais caros do que os antigos).

   - **Testagem farmacológica:** tem como objetivo a determinação do modo e do local de ação farmacológica dos fármacos potenciais. O processo começa em um laboratório de pesquisa, em uma universidade ou em uma indústria química, onde se planeja o efeito desejado. Se, por exemplo, o objetivo é tratar a dor de cabeça do tipo enxaqueca, na qual a fisiopatogenia envolve a serotonina, que provoca a enxaqueca porque age em receptor 5HT1D, procuram-se substâncias que eventualmente se liguem a esse receptor.

     A indústria cria em torno de 10 mil substâncias potencialmente capazes de preencher esse mecanismo. Então, começa-se a testar se realmente as substâncias se ligam ao receptor (teste de *binding*, com radioligantes). Após, a substância começa a ser testada em tecidos e órgãos isolados. Verifica-se, então, se a substância está agindo nos receptores e produzindo um efeito mensurável. Somente após esse processo a substância começa a ser testada em seres vivos, inicialmente em mamíferos que não os humanos: roedores e outros.

     Testa-se a substância em no mínimo duas espécies de roedores e em no mínimo uma espécie de mamífero não roedor, segundo diferentes diretrizes internacionais. Os animais de laboratório são usados para avaliação de mutagenicidade, de carcinogênese, de teratogênese, de toxicologia e avaliação do efeito em modelos animais de doenças.

     Essa fase é a mais longa e cara. De cada 10 mil substâncias que são testadas, restam poucas, em torno de 10, que continuam a ser investigadas.

   - **Testagem de toxicidade:** é contínua, em animais laboratoriais, enquanto a substância é encaminhada para testagens iniciais em humanos. Apesar de os ensaios não serem reprodutíveis em humanos, são realizados com a intenção de identificar a natureza das reações tóxicas dependentes da dose empregada. Consistem em ensaios de toxicidade aguda (determinação da DL50), subaguda (uso de doses repetidas mais altas e intermediárias em relação às usadas para descobrir que órgãos são afetados), crônica (estuda a segurança do medicamento em ensaio a longo prazo, com doses comparáveis às consideradas seguras para os pacientes) e de carcinogenicidade (é realizado para moléculas cuja estrutura química seja semelhante a dos carcinogênicos e seja empregada por tempo maior que seis meses). Nos casos de fármacos utilizados durante a gravidez ou de efeitos hormonais, é necessário fazer teste de teratogenicidade.

3. **Desenvolvimento:** testagem para aplicação em humanos.

Ensaios clínicos

- *Fase I*: primeira administração em seres humanos; estudo toxicológico e de eficácia de uma substância em voluntários sadios para determinar sua atividade no homem.
- *Fase II*: teste da substância em um número limitado de doentes. Divide-se em parte A (determinação da utilidade) e parte B (determinação da posologia).
- *Fase III*: teste em um número maior de doentes. Observação da eficácia, estudo clínico mais amplo (determinar a segurança e a eficácia comparada com outros fármacos).
- *Fase IV*: aprovação e introdução para uso clínico (monitorar a eficácia, a aceitação e a vantagem econômica).
- *Fase V*: ocorre após a liberação para venda no mercado. Vigilância epidemiológica ou farmacovigilância para monitorar efeitos indesejáveis ou novas aplicações terapêuticas. Avaliação de grandes grupos. O medicamento ainda pode ser retirado do mercado se houver problemas na população. É utilizado um sistema de farmacovigilância, no qual qualquer médico ou outro profissional da área de saúde pode relatar efeitos adversos relacionados ao uso do medicamento. No Brasil, o órgão responsável por receber esses relatos é a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa).

Por fim, a pesquisa farmacológica envolve indústria química, pesquisa pré-clínica, pesquisa clínica e vigilância. Para uma substância passar para a fase seguinte, tem que ser aprovada na anterior. São fundamentais, nesse processo, a síntese química, a manufatura química, os ensaios biológicos, os ensaios celulares em modelos animais de patologias, os conhecimentos de farmacocinética, a formulação farmacêutica, a toxicologia e os ensaios clínicos.

REFERÊNCIAS

Golan DE, David E, Tashjian AH, Armstrong EJ, Armstrong AW. Principles of pharmacology: the pathophysiologic basis of drug therapy. 2nd ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2008.

Hardmann JG, Gilman AG, Limbird LE. Goodman & Gilman: as bases farmacológicas da terapêutica. 11. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2007.

Rang HP, Dale MM, Litter JM. Farmacologia. 6. ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2007.

2 USO RACIONAL DE MEDICAMENTOS

Helena M. T. Barros

A CIRCULAÇÃO DO MEDICAMENTO

Preparações farmacêuticas

Os medicamentos desenvolvidos pela indústria farmacêutica são manipulados de diversas formas para o consumo pelas diferentes vias de administração.

Há produtos aquosos, alcoólicos ou soluções de misturas. Os xaropes para crianças, por exemplo, contêm açúcar. Em geral, são administrados na forma de gotas ou de medidas (colher de sopa, de chá). Hoje em dia, devem-se evitar medidas domésticas, pois não há volume fixo nas colheres. Isso é importante porque o efeito do remédio depende diretamente da quantidade ingerida. Devem-se usar sempre os medidores que acompanham os produtos farmacêuticos.

Há medicamentos preparados a partir de pó. Esses pós podem ser preparados sob a forma de cápsulas, comprimidos, comprimidos efervescentes, nos mais diversos formatos. Algumas dessas preparações não podem ser quebradas, pois a farmacocinética fica alterada.

Na ingestão do medicamento, a absorção pela via oral depende de o comprimido precisar se desintegrar no estômago ou ser dissolvido no suco gástrico, para que as partículas possam ser absorvidas pela mucosa gástrica e/ou duodenal. Há ainda medicamentos que são injetados com agulhas diretamente no tecido subcutâneo, no músculo ou na veia. Há também os supositórios, os medicamentos inalados e os adesivos, que são colados na pele para que haja absorção lenta.

No caso de um medicamento inalado, como o aerossol para a asma, a substância chega aos alvéolos, onde terá o efeito ou será absorvida. Um pouco dessa substância, entretanto, será deglutida (uma criança pode engolir grande parte desse produto por dificuldade de executar o ato de inalação). Por essa razão é importante considerar se o paciente tem condições de usar o medicamento na forma farmacêutica proposta. A forma mais rápida de colocar o medicamento na circulação sanguínea é a endovenosa, em que o passo da absorção é evitado. Contudo, essa forma é mais cara, sendo necessária técnica especializada para a administração.

O processo farmacocinético

Depois de absorvido, o medicamento é distribuído por todo o corpo. No nosso organismo existem estruturas que funcionam como barreiras: barreira hematencefálica, barreira materno fetal. Dependendo da situação, precisamos de

um medicamento que passe ou que não passe pelas barreiras. A barreira sangue-cérebro é uma estrutura principalmente lipídica, e todo medicamento hidrossolúvel não entra no cérebro. É importante saber se o medicamento é lipo ou hidrossolúvel, se ultrapassa ou não a barreira hematencefálica, se entra ou não no leite e como é a sua distribuição no organismo. A distribuição do fármaco pelo corpo é feita através da corrente sanguínea, que o carreia ao órgão-alvo. O medicamento se liga mais ou menos a proteínas plasmáticas e, enquanto estiver ligado a elas, não cruzará as membranas para atingir o órgão-alvo. Somente a parte livre (não ligada à proteína plasmática) chegará até este. Se o medicamento é 50% ligado à proteína plasmática, somente 50% estará disponível para ir do sangue para o tecido. Se 90% está ligado à proteína, somente 10% estará disponível. Então, para efeito imediato, necessita-se de um medicamento que esteja pouco ligado à proteína. Após atingir o equilíbrio, essa diferença não é relevante, a não ser em casos de interações medicamentosas. Enquanto a distribuição está acontecendo, o organismo já começa a metabolizar o medicamento.

O medicamento é uma substância conhecida como xenobiótico, ou seja, substância estranha. Temos sistemas para eliminar toda substância potencialmente tóxica ao nosso organismo. Isso é importante, pois não vamos precisar do medicamento no nosso corpo por toda a vida, mas sim somente durante o tratamento. O fígado costuma executar a tarefa de metabolizar ou biotransformar os medicamentos. Geralmente são medicamentos lipossolúveis, que, quando passam pelo rim, não são filtrados e/ou são reabsorvidos. No fígado, há conversão de substâncias lipossolúveis em hidrossolúveis, mais facilmente eliminadas na urina. Essa é a via de eliminação mais comum.

Os medicamentos hidrossolúveis (p. ex., penicilina) não são metabolizados pelo fígado: passam diretamente por esse órgão e são eliminados na urina. As substâncias muito lipossolúveis (p. ex., inseticidas organofosforados) não são facilmente metabolizados pelo fígado e ficam na circulação até se depositarem nas gorduras. As substâncias lipossolúveis são metabolizadas aos poucos pelo fígado e vão sendo eliminadas pelos rins. A parte que não é metabolizada recircula, passa outra vez pelo fígado e vai sendo metabolizada.

Desse modo, existem tempos diferentes de eliminação dos medicamentos. Os hidrossolúveis são eliminados mais rapidamente e devem ter frequência de administração maior. Já os medicamentos mais lipossolúveis podem ser administrados uma ou duas vezes ao dia.

A AÇÃO DO MEDICAMENTO

O efeito do medicamento depende diretamente da dose. Quanto maior a dose, maior o efeito. Graficamente, observa-se a relação dose/efeito, que tem formato sigmoidal. No entanto, um medicamento nunca tem suficiente seletividade e apresenta mais do que um efeito. A diversidade de efeitos pode estar relacionada aos efeitos colaterais, que podem ser efeitos adversos mais ou menos graves do medicamento. Outros efeitos adversos podem ser secundários ao fato de a substância química se ligar à proteína e formar haptenos, que serão reconhecidos como antígenos pelo organismo, e haverá sensibilização, induzindo reações de hipersensibilidade.

O EFEITO DO MEDICAMENTO E A RELAÇÃO MÉDICO-PACIENTE

A farmacologia de hoje se envolve na individualização da terapêutica, ou seja, na prescrição, levando em conta as características individuais do paciente (idade, sexo, doenças associadas, personalidade, expectativa em relação à doença e ao tratamento). O médico precisa perceber o seu paciente; nesse caso, interessa o estado emocional tanto do médico como do paciente. Entre a relação do médico com o paciente se coloca o medicamento. É necessário que o médico reconheça que suas expectativas em relação ao efeito do tratamento serão percebidas pelo paciente.

Poderá haver efeito placebo, ou seja, conjunto de efeitos desejáveis que não dependem somente da substância ativa do medicamento, mas também da boa expectativa que o paciente tem de que o tratamento terá resultados benéficos para si. Então, além do efeito do medicamento, há o efeito extrafarmacológico, relacionado ao ato de prescrever e ao paciente (*efeito placebo*), que pode equivaler a 30% do efeito clinicamente detectável de um medicamento. Fato semelhante pode ocorrer em relação aos efeitos adversos, conhecido como *efeito nocebo*. A expectativa de efeitos adversos pode levar a um desenvolvimento frequente deles, ou seja, o paciente pode desenvolver esses efeitos mesmo que o medicamento não contenha o princípio ativo.

Portanto, prescrever um medicamento para um paciente define o processo da relação médico-paciente e a qualidade do atendimento. Reflete o diagnóstico e a conduta terapêutica para aquele indivíduo, considerando-o um ser integral.

O USO RACIONAL DE MEDICAMENTOS

Os processos da terapia com drogas são muito complexos, assim como os processos subjacentes às doenças que estão sendo tratadas. Cada vez mais, o conhecimento sobre os mecanismos de ação das drogas e os estudos para determinar a sua aplicação ótima para tratar doenças específicas está evoluindo. Com isso, o volume de dados em pesquisa clínica aumenta e precisa ser aplicado para o uso racional dos medicamentos. A racionalização do uso de medicamentos envolve uma análise detalhada, desde a formulação do medicamento até o desfecho relacionado ao efeito da droga no evento clínico (Fig. 2.1). Basicamente é preciso considerar se

1. a droga está chegando ao paciente,
2. a droga está chegando ao local de ação, e
3. o efeito farmacológico está produzindo o efeito terapêutico almejado.

Uma das ações mundiais que pretende dar acesso a tratamentos a toda população é a lista de medicamentos essenciais da Organização Mundial de Saúde (OMS). Medicamentos essenciais são aqueles que satisfazem às necessidades prioritárias de saúde da população. São medicamentos que foram selecionados levando-se em conta sua relevância em saúde pública, eficácia, segurança e custo-efetividade em comparação com outros agentes. A implica-

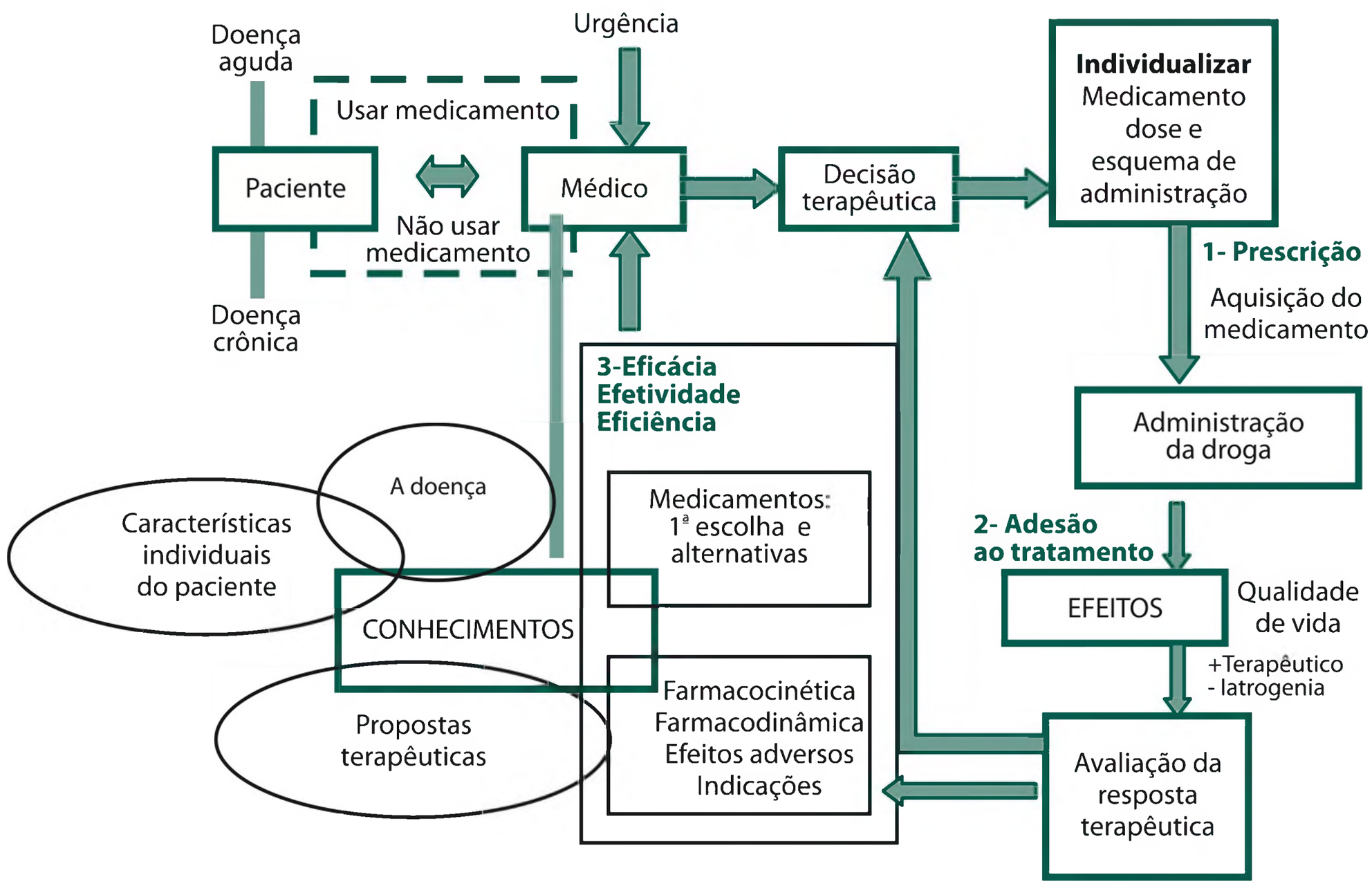


FIGURA 2.1
Esquema representando o processo decisório para indicação racional de medicamentos e adesão à prescrição (para **1- Prescrição**, ver Cap. 3).

ção prática do conceito de *medicamento essencial* é que as listas nacionais e os formulários de cada país, assim como as diretrizes de tratamento, serviriam como base para o treinamento de profissionais da saúde e para o compromisso mínimo do setor público para provimento e distribuição contínuos das substâncias componentes dessas listagens.

Do ponto de vista dos conhecimentos do médico para o uso racional de medicamentos, é importante que o profissional faça sua própria lista de medicamentos padronizados apropriados à sua prática clínica, pois dificilmente poderá conhecer todas as substâncias adequadamente. A seguir são listadas sugestões para a construção dessas listas:

- Listar um ou dois medicamentos do mesmo grupo ou perfil de efeitos;
- Observar eficácia e eficiência terapêutica comprovada, atestada pela literatura científica indexada, para cada grupo de pacientes e indicações de uso pretendidas;
- Certificar-se do reconhecimento das substâncias medicamentosas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa);
- Observar disponibilidade regular no mercado nacional (se é de custo acessível para o tratamento completo do paciente);
- Idealmente, as substâncias devem fazer parte do grupo de medicamentos essenciais da OMS;
- Idealmente, as substâncias devem fazer parte do grupo de medicamentos oferecidos pelo SUS.

A **adesão ao tratamento** é definida como a extensão pela qual um paciente segue as instruções prescritas por um profissional da saúde – como o uso correto da medicação prescrita ou a aplicação correta de procedimentos não farmacológicos. Aliança terapêutica ou concordância são outras nomenclaturas para adesão. De 10 a 90% dos pacientes não aderem aos tratamentos, e é de responsabilidade do médico a adesão do paciente ao plano terapêutico. Para prevenir a não adesão pelo paciente, o médico deve procurar prescrever medicamentos de fácil administração, com os maiores intervalos de tempo possíveis, escolhendo, assim, a maneira mais simples, sem, no entanto, prejudicar sua eficácia. Quanto mais fácil for para o paciente entender o tratamento e saber usar os fármacos, mais provavelmente irá aderir a ele. O médico também pode, como prevenção, explicar ao paciente os motivos, os benefícios e as consequências do tratamento, caso ele não o siga corretamente (ver Fig. 2.1).

O uso correto do medicamento pelo paciente prevê que ele utilize:

- o medicamento específico que foi prescrito, sem substituições;
- na forma farmacêutica adequada para seu caso (xarope, comprimidos, etc.);
- na dose individualizada para sua condição (idade, peso, problemas clínicos associados, etc.);
- com a frequência diária para garantir níveis terapêuticos adequados;
- com a duração necessária para o tratamento completo.

Portanto, a compreensão, pelo paciente, do medicamento a ser utilizado (o que), do objetivo do uso (para que serve), da quantidade a ser utilizada (quanto), da frequência de uso (quando) e da duração do tratamento (por quanto tempo) é essencial. A compreensão das informações dadas pelo médico garante o uso correto do medicamento e a adesão ao tratamento pelo tempo necessário. Como o número de informações dadas ao paciente nesse momento é muito grande, técnicas didáticas e de memorização podem ser aplicadas, considerando caso a caso (Quadros 2.1 e 2.2).

QUADRO 2.1
Estratégias para a promoção da adesão

As situações que facilitam a adesão são

- o uso de lembretes ou de técnicas mnemônicas;
- o estabelecimento de uma rotina no dia a dia do paciente;
- melhor conhecimento sobre a doença, seu tratamento e suas complicações pelo paciente;
- apoio social e uma boa comunicação médico-paciente.

É preciso evitar as barreiras para a adesão, que podem ser

- dependentes do paciente (não ter os meios para obter a receita e a medicação, falta de motivação, falta de crença na cura e no efeito do tratamento, uso de álcool e drogas que facilitam o esquecimento das tomadas do medicamento, etc.);
- dependentes da medicação (efeitos adversos ou longa latência para início do efeito);
- a logística da administração (número grande de doses diárias ou muitos meses de tratamento, que desagradam o paciente, etc.);
- as barreiras dependentes da patologia em si.

A não adesão pode se manifestar como erros intencionais ou não intencionais na dose (número de comprimidos/cápsulas) ou no esquema de administração (p. ex., uso com refeição quando deveria ser antes ou após, ou com falha de um horário), no aumento ou na diminuição do uso, no término precoce do tratamento ou até na aquisição do medicamento. Um paciente pode não informar corretamente quando usa de forma inadequada a medicação por se sentir embaraçado, por ser reprimido ou por parecer ingrato em relação aos cuidados do médico (Quadro 2.3).

A monitoração da adesão ao tratamento deve ser feita por meio de recordatórios do paciente de quando foram usadas as doses e quando elas falharam, de contagem de pílulas dos frascos ou pela determinação da concentração plasmática da droga. Outra forma de avaliar a boa adesão a tratamentos é verificar o grau de conhecimento do paciente sobre o medicamento, com o relato dos efeitos desejados e indesejados e de como percebe esses efeitos.

Falha de dose: mais de 80% dos pacientes falham uma dose de administração de sua medicação, e é preciso planejar com o paciente o que deve ser feito nessas ocasiões, especialmente no caso de medicações de uso crônico com baixos índices terapêuticos. Em geral, essa não adesão não intencional é bastante comum. No entanto, faltam estudos que apontem qual a relevância da falha de doses para a maioria das medicações. Para diminuir a ansiedade dos pacientes

QUADRO 2.2
Métodos para aumentar a adesão

- Educar o paciente sobre seu tratamento: objetivos, resultados almejados, monitoramento
- Planejar com o paciente o modo de uso da medicação
- Estabelecer relação cooperativa com o paciente
- Encorajar o envolvimento de um farmacêutico
- Dar instruções precisas e claras com as informações mais importantes
- Apoiar as instruções com material escrito
- Simplificar a precrição, com o menor número de doses e de medicamentos possíveis
- Associar o momento de uso da droga com atividades marcantes para o paciente
- Ensinar técnicas mnemônicas que facilitem a recordação da necessidade de usar a droga
- Usar auxiliares mecânicos de adesão (caixas de comprimidos, embalagens especiais)
- Individualizar a formulação, a dosagem e o esquema de administração para cada paciente
- Encontrar soluções para os pacientes que têm dificuldade de engolir, ler, abrir vidros, preparar seringas)
- Solicitar auxílio e assistência de familiares ou amigos
- Usar técnicas comportamentais, como atingir metas, automonitoramento, reestruturação cognitiva, treinamento de habilidades, contratos e reforço positivo
- Estimular consultas periódicas para monitorar se o paciente está aderindo ao tratamento e manter contato com o paciente ou, no caso de crianças ou incapacitados, com os responsáveis
- Oferecer o medicamento gratuitamente aos pacientes ou providenciar que o obtenham por meio do sistema de saúde
- Estimular, principalmente no caso de idosos, o preenchimento de um diário de uso dos medicamentos, criando um registro de adesão
- Treinar agentes de saúde para realizar tratamentos supervisionados ou terapia observada diretamente (*directly observed therapy* – DOT) em comunidades carentes, ou para patologias transmissíveis, como a tuberculose
- Promover a organização de grupos de apoio ou de educação sobre a doença para melhorar a adesão a tratamentos de doenças crônicas

QUADRO 2.3
Causas da baixa adesão

- Dificuldade na aquisição do medicamento
- Falta de clareza quanto aos objetivos do tratamento
- Paciente não percebe o efeito do medicamento
- Paciente percebe efeitos adversos do medicamento
- Falta de clareza quanto às instruções para o uso da medicação
- Dificuldade física para abrir embalagens e manusear comprimidos pequenos, dificuldade de deglutição, impossibilidade de realizar viagens para obter tratamento
- Formulações não atraentes (gosto ruim)
- Regime terapêutico complicado

e melhorar a qualidade do tratamento, a educação, informando sobre ações a serem tomadas no momento da percepção da falha em tomar a dose, melhora a autoadministração de medicamentos.

A estratégia após a falha de uma dose depende da gravidade da situação do paciente, da consequência clínica da falha e das características da medicação; também depende de uma avaliação da vulnerabilidade do paciente – se usa medicações de baixo índice terapêutico, como digitálicos, antiepilépticos, lítio, hipoglicemiantes – ou se apresenta condições que necessitem manter constantemente concentrações plasmáticas terapêuticas, como no caso de pacientes com doenças tromboembólicas, que necessitam anticoagulação. Ao contrário, a maioria dos pacientes que usam anti-hipertensivos ou hipercolesterolemiantes sofrerá poucas consequências se houver falha de uma dose.

O conhecimento sobre a meia-vida plasmática, sua importância para a manutenção de concentrações de base e para a eliminação completa após 4 a 5 meias-vidas é útil para dar as recomendações aos pacientes. Em geral, a falha de uma dose é mais complicada para medicamentos com meias-vidas curtas, para os quais há perda rápida do efeito terapêutico. Contudo, a falha de várias doses consecutivas pode ser problemática para medicações com meias-vidas longas, visto que pode ser necessário um período maior até se reestabelecerem as concentrações terapêuticas, como, por exemplo, com digoxina, a não ser que se use uma dose de ataque. Por fim, drogas com efeitos da primeira dose, como inibidores da ECA em combinação com diuréticos, podem trazer problemas clínicos quando o tratamento é reiniciado.

Para a maior parte dos medicamentos, deve-se dar a seguinte informação aos pacientes: "se houver falha de uma dose, tome a dose habitual do medicamento assim que lembrar e, logo depois, siga o esquema de administração fornecido, com os horários de uso já estabelecidos; caso esteja quase no horário da próxima dose, espere para tomá-la no horário habitual recomendado; nunca dobre sua medicação para compensar a falha de uma dose".

As melhores evidências (ver Fig. 2.1) para validar o potencial efeito desejado de um medicamento em relação a uma condição clínica são os estudos clínicos controlados por placebo, randomizados, que demonstram a intensidade de efeito de um procedimento terapêutico, ou seja, sua **eficácia**. Esses

estudos clínicos controlados sustentam as diretrizes de tratamentos; contudo, apresentam vieses ou baixa validade externa quando são aplicados para a população em geral, que devem ser levados em conta quando da individualização do tratamento. Ressalte-se que a população estudada nos estudos clínicos controlados é mais frequentemente composta de homens jovens, brancos, com patologia única e usando medicação única. Essa população difere significativamente da população em geral, que apresenta patologias cardiovasculares, contém boa proporção de mulheres e de idosos, com múltiplas patologias e que, portanto, usa inúmeros tipos de medicamentos. Na prática clínica é que os medicamentos são usados em doses e frequência ainda não testadas, por pessoas que provavelmente não preencheriam os critérios de inclusão de estudos clínicos controlados e que seriam excluídas desses. Em tais casos, deve-se usar a medida de **efetividade**, ou seja, a capacidade do medicamento de induzir efeito na população em geral, no ambiente clínico corriqueiro, que pode ser avaliada por estudos observacionais. No entanto, a prescrição racional também leva em conta a **eficiência**, ou seja, se há uma relação custo-efetividade ou custo-benefício real daquele tratamento para o paciente ou para o sistema de saúde que o atende.

A aspirina é uma droga altamente custo-efetiva e segura como profilática em pacientes com doença arterial. No entanto, somente 35% dos pacientes com angina estável tomam aspirina regularmente. Parece haver prescrição subótima em diferentes outras áreas nas quais há evidências para custo-efetividade de tratamentos, como estatinas para hipercolesterolemia e varfarina para fibrilação arterial. A prescrição racional depende do equilíbrio entre vários fatores potencialmente conflitantes. Como já comentamos, a eficácia demonstra que um medicamento pode funcionar para pacientes com determinadas patologias. Lembremos que há menor quantidade de informações sobre um medicamento novo quanto a sua efetividade e eficiência, até que se estabeleçam os estudos pós-*marketing*. O principal objetivo do uso racional de medicamentos é atingir o benefício terapêutico para um determinado paciente, com suas características particulares, com risco mínimo de efeitos adversos, sem custos adicionais desnecessários, enquanto se respeita a opinião do paciente. Para medicamentos novos, há limitação de conhecimentos sobre sua segurança, efetividade e relação custo-benefício, o que sugere o uso cauteloso dessas medicações; é prudente esperar para indicar novos medicamentos após haver evidências de sua segurança, efetividade e eficiência.

A qualidade do uso de medicamentos depende da prescrição judiciosa, apropriada, segura, efetiva e econômica. O prescritor deve objetivar a maximização da efetividade, a minimização de riscos e de custos e o respeito à opinião dos pacientes. Nesse sentido, as novas alternativas a tratamentos já existentes devem ser usadas somente se trouxerem benefícios adicionais ao paciente, balanceando o seu custo. É obrigação dos médicos prevenir que seus pacientes sejam expostos desnecessariamente a medicamentos cujos riscos e efetividade são desconhecidos. Na fase de farmacovigilância dos novos medicamentos, todos os prescritores que usam um medicamento devem estar alerta para o diagnóstico de reações adversas acometendo seus pacientes. Caso ocorra uma reação adversa já bem descrita ou nova a um medicamento,

deve-se fazer o relato por meio de ficha de farmacovigilância específica, que pode ser encontrada no *site* da Anvisa.

REFERÊNCIAS

Armstrong D, Reyburn H, Jones R. A study of general practitioners' reasons for changing their prescribing behaviour. Br Med J. 1996;312(7036):949-52.

Barber N. What constitutes good prescribing? Br Med J. 1995;310(6984):923-5.

Bradley CP. Decision making and prescribing patterns: a literature review. Fam Pract. 1991;8(3):276-87.

Brasil. Portaria 344, de 12 de maio de 1998. Aprova o regulamento sobre substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial. DOU. 1999(21):29-53. Seção 1.

Freemantle N, Henry D, Maynard A, Torrance G. Promoting cost effective prescribing. Br Med J. 1995;310(6985):955-6.

Inman W, Pearce G. Prescriber profile and post-marketing surveillance. Lancet. 1993;342(8872):658-61.

Marley J, Mant A. Post marketing surveillance: traps for the unwary. Aust Fam Physician. 1993;22(6):1009-11, 1013.

Marley J. Cost-effectiveness: the need to know [editorial]. Aust Prescr. 1996;19:58-9

Marley J. Efficacy, effectiveness, efficiency. Aust Prescr. 2000;23(6):114-5

Martim RM. When to use a new drug. Aust Prescr. 1998;21:67-9.

Ogedegbe G, Harrison M, Robbins L, Mancuso CA, Allegrante JP. Barriers and facilitators of medication adherence in hypertensive African Americans: a qualitative study. Ethn Dis. 2004;14(1):3-12.

Taylor RJ, Bond CM. Change in the established prescribing habits of general practitioners: an analysis of initial prescriptions in general practice. Br J Gen Pract. 1991;41(347):244-8.

Waller PC, Wood SM, Langman MJ, Breckenridge AM, Rawlins MD. Review of company postmarketing surveillance studies. Br Med J. 1992;304(6840):1470-2.

World Health Organization. WHO model listo f essential medicines [homepage in the Internet]. Geneva: Author; 2007 [acesso 2009 Oct 16]. Disponível em: http://www.who.int/medicines/publications/EML15.pdf

3 TÉCNICA DA PRESCRIÇÃO

Helena M. T. Barros
Maristela Ferigolo
Luciana Signor

Prescrição é uma recomendação escrita dada por um médico ao paciente e ao farmacêutico. A redação da prescrição é uma arte negligenciada tanto no currículo das escolas de medicina como na prática médica. Isso se dá principalmente porque a prática mais antiga de redigir prescrições longas e complicadas, contendo muitos ingredientes, foi abandonada em favor de medicamentos industrializados.

As prescrições podem ser divididas em duas grandes classes: *magistrais* e *produtos farmacêuticos*. Na magistral, o médico seleciona fármacos, dose, veículos ou excipientes de acordo com a forma farmacêutica para que o medicamento seja preparado. O produto farmacêutico pré-composto, ou especialidade farmacêutica, é aquele que indica o nome genérico do medicamento (ou mistura de medicamentos) que é fornecido pela indústria farmacêutica, de modo que seja dispensado sem qualquer alteração ou manipulação.

Receita – Prescrição escrita de medicamento, contendo orientação de uso para o paciente, efetuada por profissional legalmente habilitado, quer seja de formulação magistral, quer seja de produto industrializado (Brasil, 1999).

No Brasil, há regulamentação técnica de como compor a receita a ser entregue para o paciente em códigos de ética, decretos e leis federais, desde o início do século. No Código de Ética Médica está determinado que o médico não pode receitar de maneira secreta ou ilegível, assim como não pode assinar folhas de receituários em branco. As leis e decretos afirmam a necessidade de a receita conter, além do nome do paciente e do médico, seus endereços, o nome ou os nomes dos medicamentos recomendados e suas quantidades, as instruções de dispensação ao farmacêutico e as orientações de uso ao paciente, por extenso. Está previsto que haja indicação do uso interno ou externo do medicamento. Esse documento deve ser datado e assinado, constando o número de registro no respectivo conselho profissional.

Para *todos* os medicamentos há registro e autorização para venda, emitidos por autoridade federal. No Brasil, a agência reguladora é a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), nos EUA, a Food and Drug Administration (FDA), no Reino Unido, a Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA) e, na Europa, a European Medicines Agency (EMEA).

A receita é regulamentada pelo Ministério da Saúde, por meio da Anvisa. Essa regulamentação é fundamental no caso de substâncias que podem ocasionar dependência ou efeitos adversos e que, por isso, necessitam de controle rígido na dispensação, como os psicotrópicos, os entorpecentes e os imunossupressores.

É proibido distribuir **amostras grátis** de substâncias e/ou medicamentos psicotrópicos, entorpecentes ou qualquer outro constante das regras da Portaria 344/98.

REGRAS GERAIS PARA PRESCRIÇÕES

Apesar de o ato da prescrição ser feito na finalização da consulta médica, ele é de fundamental importância e envolve o preenchimento de documento escrito – *receita* – e as explicações orais que necessariamente o acompanham. A prescrição é uma das orientações terapêuticas do médico para seu paciente. No entanto, além de orientar o paciente, ou quem fará a administração dos medicamentos, e de servir como substrato para a lembrança de uso do tratamento, a receita também representa um resumo do diagnóstico do médico, do prognóstico e da conduta terapêutica instituída para aquele paciente. Serve como base de um contrato entre o médico e o paciente e pode determinar o resultado terapêutico individual. A forma de preenchimento da receita, o local, assim como a comunicação verbal e não verbal são pontos fundamentais para o estabelecimento da confiança na eficácia terapêutica que o paciente deve adquirir.

A receita, sempre que possível, deve ser feita *na presença do paciente*. Isso lhe assegura que a prescrição está sendo feita para o seu caso particular, o que aumenta sua confiança no médico. Deve ser *escrita sem hesitação* e com grau de determinação, de concentração e de velocidade que indiquem a certeza do que está sendo feito. Apagar, emendar ou inutilizar a receita na presença do paciente são processos psicologicamente prejudiciais e que devem ser evitados. A receita ou a notificação de receita não poderão conter rasura. No entanto, caso o médico perceba que incorreu em um erro, a melhor forma de corrigi-lo é separar a folha incorreta e iniciar novamente o preenchimento antes de entregar ao paciente.

É plenamente aceito que o médico consulte livros de referência (ou outro material científico) para confirmar o esquema terapêutico que está para ser prescrito.

Em geral, na saída imediata do consultório, o paciente já não lembra o(s) nome(s) do medicamento(s) prescrito(s) e a forma de uso recomendada. No nosso meio, esses pacientes confiam que receberão as instruções de balconistas de farmácia, a partir da leitura da receita. Assim, o documento escrito é de fundamental importância. Eventuais erros na receita geram insegurança ao paciente e aos seus familiares. É preciso evitar que o paciente tenha que retornar ao consultório para que o médico substitua receitas ou volte a dar explicações sobre o uso correto da medicação.

Informações ao paciente quanto à prescrição

1. Efeitos dos medicamentos: por que é necessário, quais sintomas desaparecerão e quais não, quando o efeito inicia, o que pode acontecer se o medicamento não for tomado.
2. Efeitos indesejados: quais podem ocorrer, como reconhecê-los, duração, gravidade, o que fazer.
3. Instruções: como e quando tomar, duração do tratamento, como guardar o medicamento.
4. Advertências: quando não deve ser tomado, qual a dose máxima, por que o tratamento deve ser realizado até o final; por que não deve ser estendido por mais dias do que o recomendado.
5. Próxima visita: quando voltar (ou não), em que circunstâncias retornar antes do previsto.
6. Compreensão pelo paciente: perguntar ao paciente se está tudo entendido e se tem perguntas adicionais.

Importante!

Conhecer a legislação brasileira inerente à prescrição de medicamentos evita que a receita fornecida esteja incorreta para o tipo de medicamento prescrito. Por isso, é importante ficar atento à Portaria 344/98 e às suas alterações, por meio das Resoluções da Diretoria Colegiada (RDCs) da Anvisa.

De acordo com o Decreto 793, de 5 de abril de 1993, Art. 35, 2º parágrafo, "É obrigatória a utilização das denominações genéricas (Denominação Comum Brasileira) em todas as prescrições de profissionais autorizados, nos serviços públicos, conveniados e contratados, no âmbito do Sistema Único de Saúde" (Brasil, 1993).

TIPOS DE RECEITAS

A maioria dos medicamentos é prescrita em ambulatórios, em receituários comuns do médico ou da instituição onde o paciente está sendo atendido. Outros medicamentos, no entanto, devem ser prescritos em receituários ou em notificações específicas (tipo A, B, de Controle Especial, DST/AIDS, etc.). Quando a prescrição for feita em ambiente de hospitalização, serão utilizados documentos próprios, internos do hospital, para a prescrição de todos os medicamentos. As mesmas regras se aplicam independentemente de ser prescrição magistral ou de medicamento pré-composto.

O uso de receituários diferentes para grupos de medicamentos diversos, proposto na nossa legislação, segue os acordos internacionais e a classificação da Organização Mundial de Saúde (OMS), que classifica as substâncias como necessitando de controle rígido na dispensação ou não necessitando desse controle. A maioria das substâncias não necessita de controle rígido de dispensação, sendo prescritas em receituários comuns, confeccionados pelo médico ou pela instituição de saúde, nos quais constam necessariamente os dados do médico, como nome e registro no Conselho Regional de Medicina, com o uso de carimbo.

Os medicamentos controlados são aqueles que agem no sistema nervoso central, com risco de ocasionarem uso abusivo por parte dos pacientes, ou alguns outros que ocasionam efeitos adversos sérios e precisam de um monitoramento das agências de saúde. De acordo com a OMS, os agentes psicoativos têm diferentes níveis de controle conforme o risco de abuso e são classificados como pertencentes à LISTA I: substâncias proscritas, como alucinógenos, cocaína e opiáceos, para os quais não há uso médico aceito; LISTA II e III: substâncias controladas por receituários oficiais, equiparadas a entorpecentes, como os derivados anfetamínicos, metaqualona, metilfenidato, nalorfina, e certas combinações de drogas contendo anfetamina e narcóticos; LISTAS IV e V: substâncias com controle realizado pelo receituário profissional. São os barbitúricos, glutetimida, meprobamato, pentazocina, dietilpropiona, fenfluramina, mefenorex, entre outros.

Listagens dos agentes psicoativos no Brasil:

- listas A1e A2 (entorpecentes) – morfina e derivados, codeína e seus derivados;
- listas A3, B1 e B2 (psicotrópicas) – anfetamina e derivados, benzodiazepínicos, anorexígenos;
- lista C1 (outras substâncias sujeitas a controle especial) – antidepressivos, anticonvulsivantes, antiparkinsonianos, entre outros;
- lista C2 (retinoicas para o uso sistêmico) – derivados do ácido retinoico;
- lista C3 (imunossupressoras) – talidomida;
- lista C4 (antirretrovirais) – DST/AIDS;
- lista C5 (anabolizantes) – nandrolona, mesterolona, testosterona, entre outros;
- lista D1 (precursores) – derivados do ergot, pseudoefedrina, entre outros.

Exemplos de prescrições

Notificação de receita A, de cor amarela (Fig. 3.1), utilizada para medicamentos das listas A1 e A3. Exemplo: Entorpecentes – A1 (p. ex., morfina, metadona); psicotrópicos – A3 (p. ex., metilfenidato, fenciclidina).

- Validade nacional (justificativa p/ outra Unidade Federada – UF)
- Validade 30 dias
- Com receita em talonário comum
- Cinco ampolas ou tratamento para 30 dias
- Talonário fornecido gratuitamente pela vigilância sanitária local.

Notificação de receita B, de cor azul (Fig. 3.2), utilizada para medicamentos das listas B1 e B2. Exemplo: Psicotrópicos – B1 (benzodiazepínicos – p. ex., bromazepam, diazepam, clonazepam).

- Validade na Unidade da Federação (UF) – 30 dias
- Com receita em talonário comum
- Cinco ampolas ou tratamento para 60 dias
- Impresso pelo profissional/instituição a partir de numeração fornecida pela vigilância sanitária local.

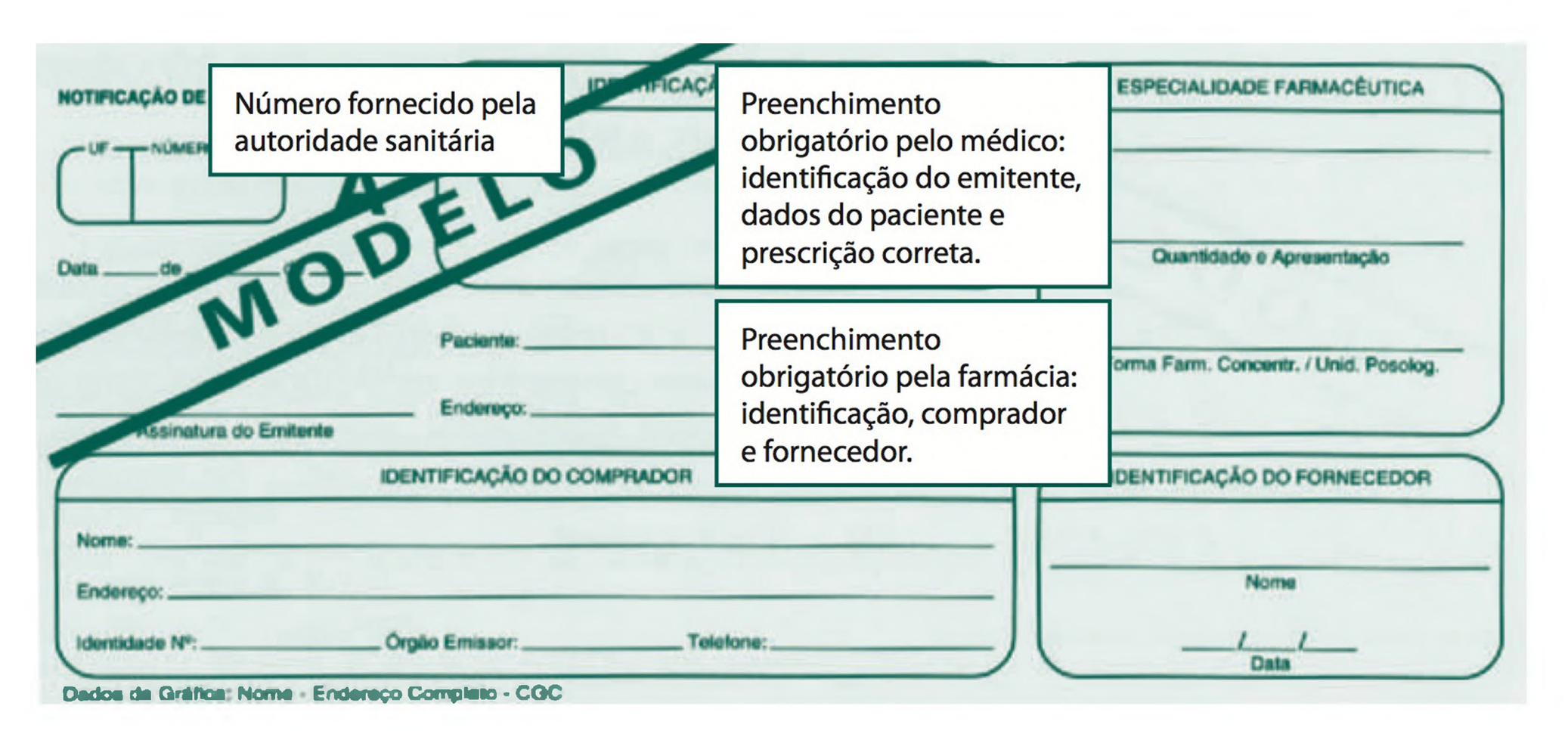


FIGURA 3.1
Exemplo de Notificação de Receita A, de cor amarela.

B2 – anorexígenos – por exemplo, femproporex, dietilpropiona, mazindol. Notificação de Receita B2, de cor azul, impressa às expensas do profissional ou da instituição, terá validade de 30 dias. É semelhante à Notificação de Receita B, porém, ao lado da numeração, deve estar escrito B2, pois se trata de um talonário diferente, e o tratamento é no máximo para 30 dias. É vedada a prescrição, a dispensação e o aviamento de medicamentos anorexígenos acima das doses diárias recomendadas (DDRs): femproporex (50 mg/dia), fentermina (60 mg/dia), anfepramona (120 mg/dia), mazindol (3 mg/dia) (Anvisa – RDC nº 58, de 5 de setembro de 2007).

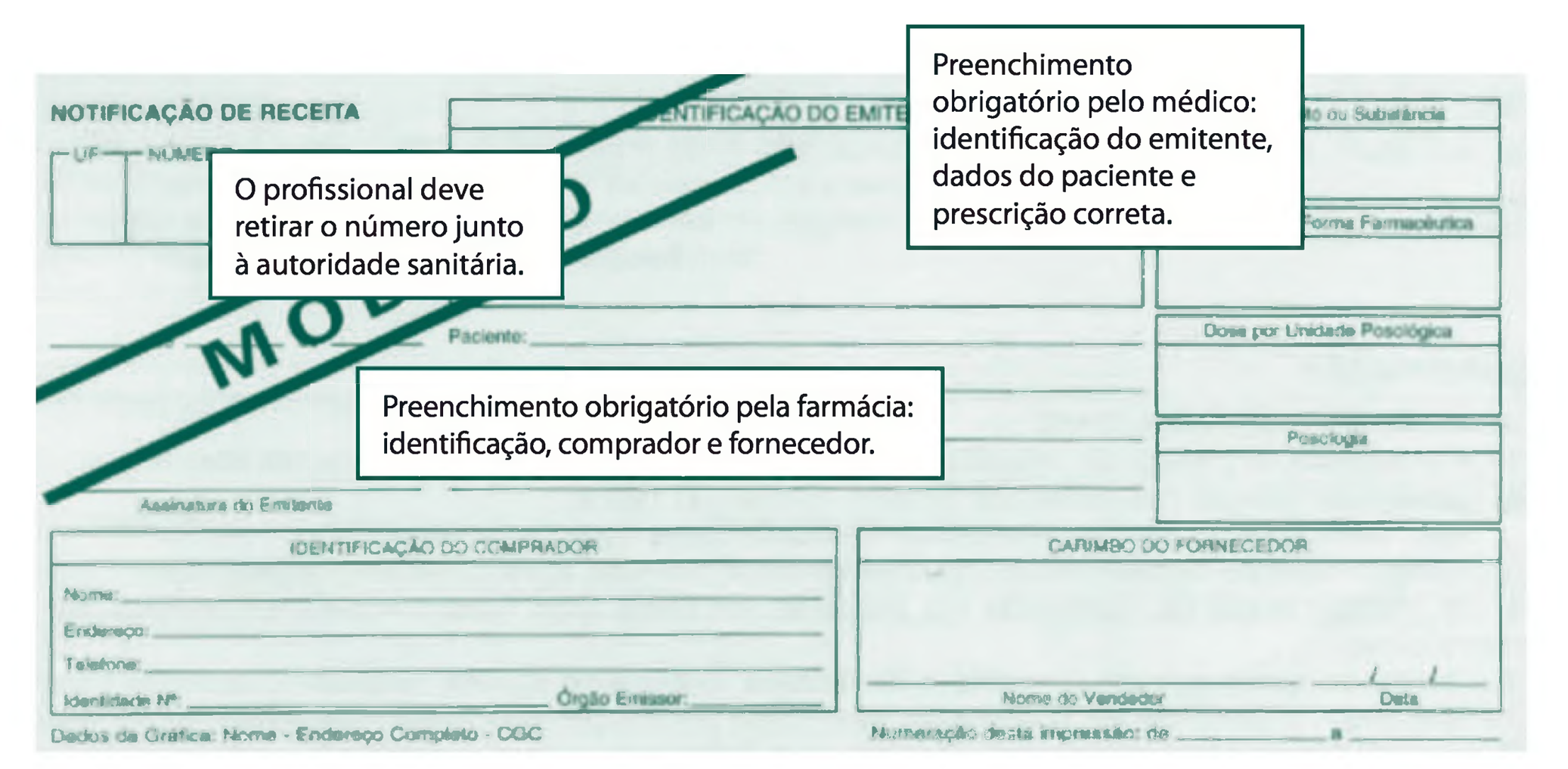


FIGURA 3.2
Exemplo de Notificação de Receita B, de cor azul.

A Notificação da Receita é o documento que, **acompanhado de receita**, autoriza a dispensação de medicamentos que contêm substâncias entorpecentes ou psicotrópicas. Não é exigida a Notificação de Receita para pacientes internados em estabelecimentos hospitalares, médicos ou veterinários, oficiais ou particulares, porém a dispensação será feita mediante receita ou outro documento equivalente (prescrição diária de medicamento), subscrita em papel privativo do estabelecimento.

Notificação da receita de controle especial lista C1, lista C4 e lista C5, de cor branca (Fig. 3.3), serve para substâncias de controle especial, antirretrovirais e anabolizantes, respectivamente. Exemplo: – Antidepressivos C1 (p. ex., fluoxetina, amitriptilina, citalopram); antiepilépticos (p. ex., carbamazepina, fenobarbital, ácido valproico); – antirretrovirais C4 (p. ex., zidovudina (AZT), lamivudina (3TC), nevirapina); – anabolizantes C5 (p. ex., testosterona, oximetolona, nandrolona).

RECEITUÁRIO CONTROLE ESPECIAL

IDENTIFICAÇÃO DO EMINENTE

Nome Completo:
C.R.M: UF: Nº:
Endereço Completo e Telefone:
Cidade: UF:

1ª VIA – FARMÁCIA
2ª VIA – PACIENTE

Paciente: _____
Endereço: _____
Prescrição: _____

Preenchimento obrigatório pelo médico: identificação do emitente, dados do paciente e prescrição correta.

IDENTIFICAÇÃO DO COMPRADOR	IDENTIFICAÇÃO DO FORNECEDOR
Nome:	
Ident.: Órgão Emissor:	
End.:	
Cidade: UF:	
Telefone:	Assinatura do Farmacêutico Data_/_/_

Preenchimento obrigatório pela farmácia: identificação, comprador e fornecedor.

FIGURA 3.3
Exemplo de Notificação de Receita de Controle Especial, em duas vias.

- Validade nacional – 30 dias
- Impressa pelo profissional/instituição
- Máximo de três substâncias das listas C1 e C5, cinco para C4
- Cinco ampolas ou tratamento para 60 dias
- Antiepilépticos e antiparkinsonianos: para seis meses de tratamento.

Exceção: utiliza-se a Notificação de Receita de Controle Especial para medicamentos da lista B1, por exemplo, o fenobarbital e o zolpidem; e também para medicamentos da lista A2, como codeína e tramadol, desde que não ultrapasse *100 miligramas de TRAMADOL por unidade posológica*.

Lista C2- Notificação de Receita Especial (Fig. 3.4) – retinoides de uso sistêmico. Exemplo: isotretinoína.

- Validade UF – 30 dias
- Com receita em talonário comum
- Cinco ampolas ou tratamento para 30 dias
- Impressa pelo profissional/instituição.

Lista C3 – Notificação de Receita Especial (Fig. 3.5) – imunossupressora. Exemplo: talidomida.

- Validade UF – 15 dias
- Com receita em talonário comum
- Tratamento para 30 dias
- Termo de Consentimento Pós-informação
- Impressa no serviço público de saúde cadastrado.

FIGURA 3.4
Exemplo de Notificação de Receita Especial – retinoides de uso sistêmico.

NOTIFICAÇÃO DE RECEITA
TALIDOMIDA

UF NÚMERO

Data _____ de ____ de ____

CID

IDENTIFICAÇÃO DA UNIDADE DE SAÚDE

Nº DA UNIDADE _____

Nº DA INSC. PROG. _____

DATA DE INSCRIÇÃO _____

IDENTIFICAÇÃO DO MÉDICO

Nome _____
Endereço _____
Especialidade_____ CRM _____
CPF_____

Assinatura do Emitente/Carimbo

IDENTIFICAÇÃO DO MÉDICO

Nome_____
Idade _____ Sexo _____ Fone ( ) _____
Endereço_____
Doc. Identificação _____ Tipo _____
Órg. Emissor _____

IDENTIFICAÇÃO DO MÉDICO

Nome_____
Endereço_____
Fone ( ) _____
Doc. Identificação _____ Tipo _____
Órg. Emissor _____

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

TALIDOMIDA (100 mg)

Quantidade (em algarismos arábicos e por extenso) em comprimidos _____ dose diária _____ mg

DADOS SOBRE A DISPENSAÇÃO

Quantidade (Comp.) _____
Nome do Dispensador _____

Assinatura/Carimbo do Responsável Técnico

___/___/___
Data da dispensação

Carimbo Padronizado da Unidade da Saúde

FIGURA 3.5
Exemplo de Notificação de Receita Especial – imunossupressora.

Nos Quadros 3.1 e 3.2, é apresentado um resumo dos principais dados que devem ser observados nas prescrições de medicamentos controlados.

QUADRO 3.1
Medicamentos a serem prescritos e tipos de notificação de receita

Tipo de Notificação	Notificação de Receita "A"	Notificação de Receita "B"	Notificação de Receita "B2"	Notificação de Receita Retinoides
Medicamentos	Entorpecentes	Psicotrópicos	Anorexígenos	Retinoides sistêmicos
Listas	A1, A2 e A3	B1	B2	C2
Abrangência	Em todo o território nacional	Na Unidade da Federação onde for concedida a numeração		
Cor da Notificação	Amarela (oficial)	Azul	Azul	Branca
Quantidade máxima por receita	5 ampolas	5 ampolas	–	–
Quantidade por período de tratamento	30 dias; acima disso, acompanha justificativa	60 dias	30 dias	30 dias
Quem imprime o talão da notificação	Autoridade sanitária	O profissional retira a numeração junto à autoridade sanitária, escolhe a gráfica para imprimir o talão às suas expensas.		

Fonte: Brasil (1999, 2007).

QUADRO 3.2
Receita de controle especial

Medicamentos	Controle especial	Anabolizantes	Antirretrovirais	Adendos das listas
Listas	C1	C5	C4	A1; A2; B1
Abrangência	Todo o território nacional	Todo o território nacional	Todo o território nacional	Todo o território nacional
Cor	A critério	A critério	A critério	A critério
Quantidade máxima por receita	5 ampolas 3 medicamentos	5 ampolas	5 substâncias 5 medicamentos	3 medicamentos
Quantidade por período de tratamento	60 dias	60 dias	60 dias	60 dias
Quem imprime o talão de receita	O profissional	O profissional	O profissional	O profissional

Fonte: Brasil (1999).

EMERGÊNCIAS MÉDICAS

Em caso de *atendimento emergencial*, em que o profissional não traz consigo um talonário de receitas, a receita poderá ser aviada em papel não oficial, devendo conter:

a) o diagnóstico ou CID (Classificação Internacional de Doenças);
b) a justificativa do caráter emergencial do atendimento;
c) a data;
d) a inscrição no Conselho Regional e a assinatura devidamente identificada com carimbo.

O estabelecimento que aviar a referida receita deverá anotar a identificação do comprador e apresentá-la à autoridade sanitária local em no máximo 72 horas.

Os profissionais e os serviços médicos e/ou ambulatoriais poderão possuir, ficando sob sua guarda e responsabilidade, como *material para tratamentos de emergência (maleta)*, medicamentos das listas:

- A1 e A2 (morfina, petidina, codeína, etilmorfina) – até três ampolas;
- B1 (benzodiazepínicos) – até cinco ampolas.

Para efetuar a reposição das ampolas nas maletas de emergência, será feita uma notificação de receita amarela ou azul, conforme o caso, devidamente preenchida com o nome e com o endereço completo do paciente ao qual tenha sido administrado o medicamento.

TÉCNICA DE PREENCHIMENTO DE RECEITAS

A receita deve ser escrita de *forma legível*, a quantidade deve ser expressa em *algarismos arábicos* e *sem abreviaturas*, sem emendas ou rasuras. Pode ser manuscrita, datilografada ou informatizada. No caso de má caligrafia, deve ser feita com letra de imprensa. É convencional colocar-se nome, endereço, números de telefones para contato, horários de consulta, número de registro do CREMERS e do CPF impressos no receituário. Deve-se evitar indicar o nome de farmácia particular ou outras formas de propaganda. Como as prescrições são documentos médicos, com valor legal, devem ser escritas à tinta. É também um ótimo costume, embora negligenciado, guardar nos arquivos do médico uma cópia exata ou com carbono para manter um registro completo de tratamentos.

Receitas de medicamentos para pacientes que viajam ao exterior

O que diz a portaria: "É vedado o transporte de medicamentos à base de substâncias constantes das listas deste Regulamento (Portaria 344, 1998) e de suas atualizações, por pessoa física, quando de sua chegada ou saída no País, em viagem internacional, sem devida cópia da prescrição médica" (Brasil, 1999).

Forneça uma cópia da receita ao paciente e avise-o que deve tê-la consigo, em caso de viagens.

Tradicionalmente, uma receita é escrita em uma certa ordem e contém partes básicas:

1. **Identificação do paciente.**
2. **Inscrição:** é a parte principal da receita e contém o nome genérico ou a designação registrada pela indústria e as quantidades escritas em algarismos arábicos e por extenso, entre parênteses. As abreviaturas devem ser evitadas.

Quando é receitada uma fórmula (prescrição magistral), segue-se a seguinte ordem:

- base, ou ingrediente principal (princípio ativo ou fármaco);
- adjuvante, que pode contribuir para a ação da base;
- corretivo, que modifica ou corrige efeitos indesejáveis da base ou do adjuvante;
- veículo, que é o solvente.

As formas farmacêuticas prescritas deverão conter, no máximo, as concentrações que constam de literatura nacional e internacional oficialmente reconhecidas: Farmacopeia Brasileira; Farmacopeia Britânica; Farmacopeia Europeia; Farmacopeia Nórdica; Farmacopeia Japonesa; United States Pharmacopeia – USP National Formulary; Martindale, Willian Extra Pharmacopéia; Dictionaire Vidal Editions du Vidal; Remington Farmácia Editorial Médica Panamericana; USP DI Informacion de Medicamentos Washington – OPAS.

3. **Subscrição:** indicações para o aviamento da receita.
4. **Indicação:** consiste nas instruções para o paciente, que dizem respeito à quantidade, à hora e à frequência da dose e a outros fatores, tais como diluição e via de administração. Se o medicamento deve ser usado apenas externamente ou se é veneno, ou se deve ser agitado antes de usar, tais elementos devem ser incluídos. A expressão "tome conforme indicação" nunca é satisfatória, devendo ser evitada, porque o paciente ou o seu acompanhante nem sempre estão em condições de lembrar as recomendações dadas pelo médico, podendo fazê-lo de modo incorreto. As instruções para uso de preparações de uso interno devem começar com a palavra *tome*; para uma pomada, creme ou loção, com a palavra *aplique*; para supositório, com *introduza*; e para gotas colírios, etc., com *coloque*. As instruções devem ser empregadas para lembrar o propósito da prescrição pela inclusão de certas frases, como "para alívio da dor", "para alívio do prurido", etc.
5. **Assinatura do médico, com indicação de CREMERS e CPF.**

***Check-list* para autoavaliação da qualidade técnica da prescrição ao paciente**

- Ler a receita junto com o paciente
- Informar o paciente sobre o propósito de cada medicamento e como deveria ser usado
- Informar o paciente sobre como deverá ser usado cada medicamento
- Informar o paciente sobre os principais efeitos adversos, interações do fármaco e procedimentos, caso ocorram
- Verificar se o paciente compreendeu a receita que o médico acabou de lhe entregar
- Verificar se a caligrafia é legível; se consta na receita nome do paciente, uso interno/externo, nome genérico do fármaco, forma farmacêutica (comprimido/cápsula, etc.) dosagem, modo de usar (duas vezes ao dia, nas refeições, etc.), via de administração (ingerir, aplicar, etc.), tempo de tratamento, assinatura do médico e carimbo do médico.

DEFINIÇÕES NO REGULAMENTO TÉCNICO SOBRE SUBSTÂNCIAS E MEDICAMENTOS SUJEITOS A CONTROLE ESPECIAL: PORTARIA Nº 344, DE 12 DE MAIO DE 1998, DO MINISTÉRIO DA SAÚDE

- *Droga* – Substância ou matéria-prima que tenha finalidade medicamentosa ou sanitária.
- *Entorpecente* – Substância que pode determinar dependência física ou psíquica, relacionada, como tal, nas listas aprovadas pela Convenção Única sobre Entorpecentes.
- *Livro de Receituário Geral* – Livro destinado ao registro de todas as preparações magistrais manipuladas em farmácias.
- *Medicamento* – Produto farmacêutico, tecnicamente obtido ou elaborado, com finalidade profilática (preventiva), curativa, paliativa (de acalmar) ou para fins de diagnóstico.
- *Notificação de receita* – Documento padronizado destinado à notificação da prescrição de medicamentos:

  a) entorpecentes (cor amarela),
  b) psicotrópicos (cor azul) e

c) retinoides de uso sistêmico e imunossupressores (cor branca).

A notificação concernente aos dois primeiros grupos (a e b) deverá ser firmada por profissional devidamente inscrito no Conselho Regional de Medicina, no Conselho Regional de Medicina Veterinária ou no Conselho Regional de Odontologia; a concernente ao terceiro grupo (c), exclusivamente por profissional devidamente inscrito no Conselho Regional de Medicina.

- *Precursores* – Substâncias utilizadas para a obtenção de entorpecentes ou de psicotrópicos e constantes nas listas aprovadas pela Convenção contra o Tráfico Ilícito de Entorpecentes e de Substâncias Psicotrópicas.
- *Psicotrópico* – Substância que pode determinar dependência física ou psíquica, relacionada, como tal, nas listas aprovadas pela Convenção sobre Substâncias Psicotrópicas.
- *Receita* – Prescrição escrita de medicamento, contendo orientação de uso para o paciente, efetuada por profissional legalmente habilitado, quer seja de formulação magistral, quer seja de produto industrializado.
- *Substância proscrita* – Substância cujo uso está proibido no Brasil (Lista I da OMS).
- *Preparação magistral* – Medicamento preparado mediante manipulação em farmácia, a partir de fórmula constante de prescrição médica.
- *Genérico* – Produto igual ou comparável ao de referência (inovador, original, marca) em quantidade de princípio ativo, em concentração, na forma farmacêutica, no modo de administração, em segurança e *bioequivalência*.
- *Similar* – Produto comparável ao de referência (inovador, original, marca) em quantidade de princípio ativo, na forma farmacêutica, no modo de administração, em segurança e *com diferenças na industrialização de forma a não ser bioequivalente*.

REFERÊNCIAS

Brasil. Agência Nacional de vigilância Sanitária. RDC 58 de 05 de setembro de 2007. Dispõe sobre o aperfeiçoamento do controle e fiscalização de substâncias psicotrópicas anorexígenas e dá outras providências [Internet]. Brasília (DF): Author; 2007 [capturado 2008 May 14]. Disponível em: http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/ showAct.php?id=28456&word

Brasil. Decreto 793, de 5 de abril de 1993. Altera os Decretos n. 74.170, de 10 de junho de 1974 e 79.094, de 5 de janeiro de 1977, que regulamentam, respectivamente, as Leis n. 5.991, de 17 de janeiro de 1973, e 6.360, de 23 de setembro de 1976, e dá outras providências [Internet]. Brasília (DF): Author; 1993 [capturado 2008 May 14]. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/hotsite/genericos/legis/decretos/793.htm

Brasil. Portaria 344 de 12 de maio de 1998. Aprova o regulamento sobre substâncias e medicamentos sujeitas a controle especial. DOU. 1999(21):29-53. Seção 1.

Ferigolo M, Ortiz LN, Barros HMT. Manual para prescrição de psicofármacos. Porto Alegre: DaCasa; 1999.

4

VIAS DE ADMINISTRAÇÃO

Maria Letícia Maia Vasquez
Claudia Rhoden
Marilise Fraga de Souza
Helena M. T. Barros

Via de administração é o local onde o fármaco entra em contato com o organismo. Com algumas exceções, não se consegue administrar um fármaco diretamente no tecido em que se deseja que ocorra a sua ação (tecido suscetível). Ele chega primeiro à corrente circulatória e depois ao tecido desejado, ou entra em contato primeiramente com um tecido intermediário, denominado receptáculo e que pode ser, por exemplo, um músculo. Daí o fármaco distribui-se em tecidos indiferentes, nos quais fica armazenado e não tem ação; vai ao tecido suscetível, onde realiza sua ação farmacológica, entra em contato com o tecido biotransformador, onde sua estrutura química é modificada; depois vai ao tecido emunctório e sofre excreção. A Figura 4.1 mostra esquematicamente esse processo.

A biodisponibilidade de um medicamento depende da via de administração e da formulação farmacêutica disponível, que são associadas entre si. Além disso, ambas podem ser fatores importantes na adesão do paciente ao tratamento. Finalmente, devemos lembrar que a escolha da via de administração não depende somente de fatores farmacológicos e farmacocinéticos, mas também de fatores clínicos e tecnológicos, sendo que a formulação medicamentosa condiciona, muitas vezes, a via de administração.

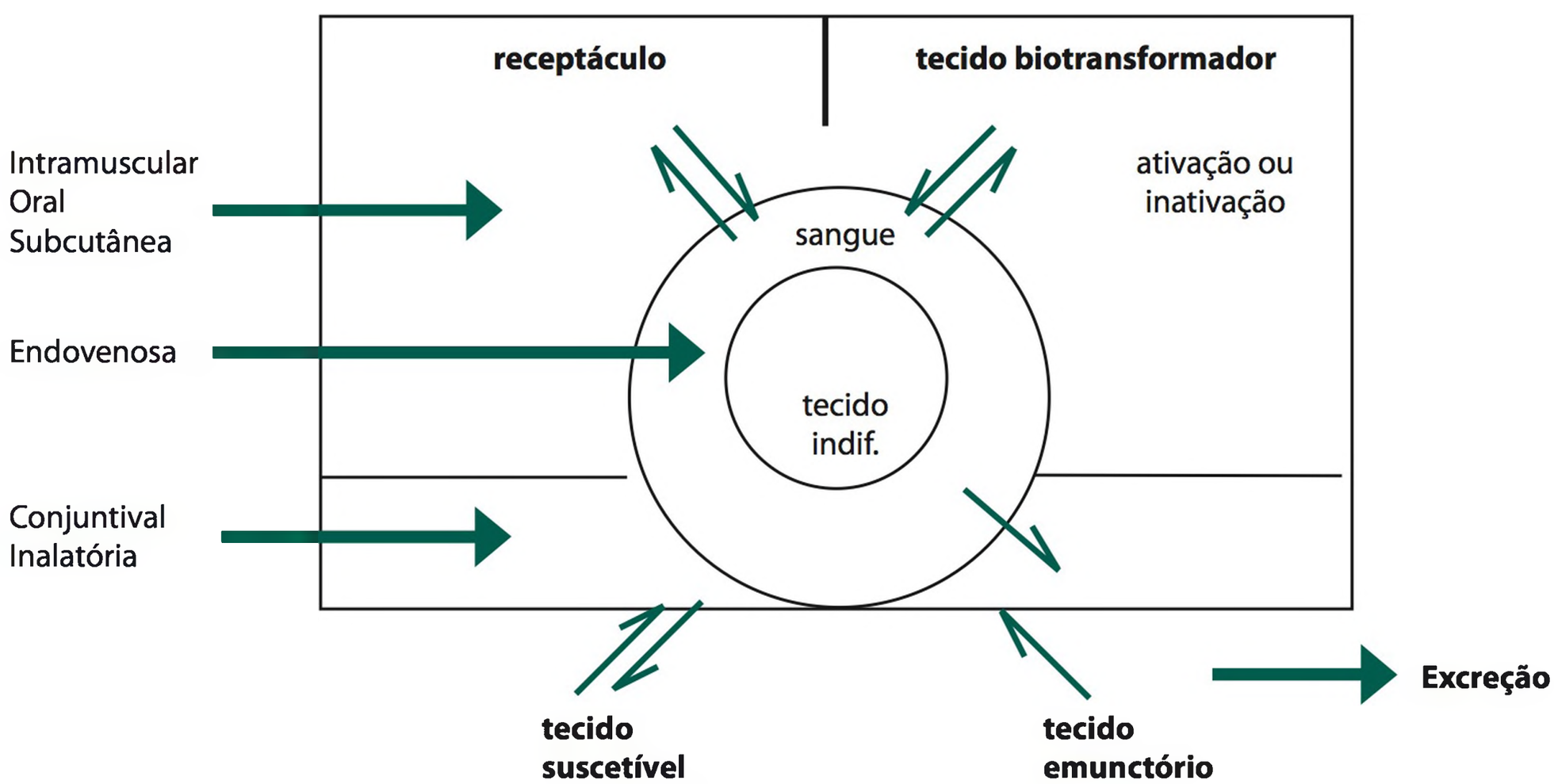


FIGURA 4.1
Esquema representativo das vias de administração de fármacos.

FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA

Os medicamentos para administração por via parenteral chegam aos profissionais da área de saúde nas mais diferentes formas farmacêuticas: soluções prontas, pós ou liofilizados solúveis para reconstituir ou diluir com solventes, suspensões prontas, pós ou liofilizados insolúveis para reconstituir ou diluir com um veículo, emulsões e líquidos concentrados para serem diluídos antes da administração. A sua preparação, reconstituição e diluição requerem o conhecimento das propriedades físico-químicas das moléculas dos fármacos, dos excipientes, bem como dos veículos/solventes nos quais vão ser diluídos, de forma a não comprometer a sua estabilidade. Esses fatores são determinantes na segurança e na qualidade da administração do medicamento ao paciente.

VIAS DE ADMINISTRAÇÃO

As vias de administração podem ser classificadas em:

- *Enterais*
  - oral (VO)
  - sublingual, bucal ou translingual
  - retal ou vaginal
- *Parenterais (Direta)*
  - intravascular
    - endovenosa (EV)
    - intra-arterial
  - intramuscular (IM)
  - subcutânea (SC)
  - intradérmica
  - intracardíaca
- *Tópicas (Indireta)*
  - dérmica
  - conjuntival
- *Outras*
  - inalatória
  - intratecal
    - peridural
    - subaracnóidea
  - intraperitoneal
  - intra-articular

Enterais

Via oral

É a via de administração mais usada, sendo segura, conveniente e econômica. Os medicamentos administrados por via oral (VO) podem ficar retidos na boca e serem absorvidos pela mucosa oral ou serem deglutidos e absorvidos pela mucosa gastrintestinal, sejam eles comprimidos, cápsulas ou líquidos.

Além das propriedades dos fármacos, a absorção por via oral pode ser influenciada por outros fatores, como o esvaziamento gástrico. Pode-se esperar que alterações no esvaziamento gástrico tenham efeitos opostos na absorção de ácidos fracos e de bases fracas por causa da diferença de pH no estômago e no intestino. Mas, por causa da grande superfície de absorção do intestino, a absorção da maioria dos medicamentos é reduzida se o esvaziamento gástrico é retardado. Também afetam a absorção de uma substância a sua solubilidade nos líquidos gastrintestinais e a concentração da solução administrada. A absorção pode ser retardada ou diminuída se a substância ingerida é instável no líquido gastrintestinal ou se ela se torna ligada a alimentos ou a outros conteúdos do trato gastrintestinal (TGI).

Limitações da via oral

A via oral apresenta algumas desvantagens, tendo como exemplo a absorção variável da substância, já que essa absorção está relacionada com alterações no pH do TGI, alterações na permeabilidade da membrana intestinal, flutuações na motilidade do TGI, flutuações no fluxo sanguíneo do TGI, interação com alimentos e também com outros medicamentos no TGI. Substâncias irritantes das mucosas não devem ser dadas por VO pelo seu efeito emético. Também é problemático o metabolismo de primeira passagem, com inativação prévia à distribuição, ocasionando necessidade de aumento de dose.

Os pacientes que não conseguem deglutir, ou evidenciam nível alterado de consciência, podem receber os medicamentos diretamente dentro do estômago ou do intestino delgado por meio de sonda de alimentação. Nesse caso, esses medicamentos deverão estar sempre em forma líquida, de modo que possam passar facilmente pelo tubo, ou, quando for comprimido, deverá ser esmagado e diluído em água, da mesma forma que o conteúdo de cápsulas também deverá ser diluído em água.Os medicamentos orais não podem ser administrados na maioria das emergências devido à sua absorção imprevisível e relativamente lenta.

Outras desvantagens são irritação do TGI, descoloração dos dentes ou sabor desagradável e possibilidade de serem acidentalmente aspirados quando o paciente apresenta deglutição problemática ou está agitado. Está contraindicada em pacientes com vômitos, com síndrome de má absorção ou inconsciência. No caso de acidente por dose excessiva, pode ser feita uma diluição ou uma recuperação por lavagem gástrica ou por vômito induzido.

Via sublingual, bucal ou translingual

Medicamentos administrados por meio da mucosa da boca exibem rapidamente seus efeitos, porque entram diretamente na corrente sanguínea e não sofrem os efeitos lesivos dos sucos gástricos e do metabolismo hepático (não sofrem o efeito da primeira passagem pelo fígado e não geram irritação no TGI). A mucosa oral tem um epitélio fino e vasos sanguíneos abundantes, os quais promovem a rápida absorção do medicamento, que pode estar presente

no sangue do paciente em 1 minuto, com concentração máxima entre 10 e 15 minutos, muito mais rapidamente do que os medicamentos ministrados pela via oral tradicional.

É possível usar a mucosa oral para absorver medicamentos administrados pela via bucal (medicamento entre a bochecha e os dentes), sublingual (medicamento sob a língua, via muito utilizada para medicamentos antianginosos, como o dinitrato de isossorbida) ou translingual (medicamento na superfície superior da língua). Essas vias podem ser utilizadas para pacientes incapacitados para ingerir ou engolir ou que estejam entubados.

Apenas os medicamentos que são altamente lipossolúveis podem ser administrados por essa via e, às vezes, podem irritar a mucosa oral. Os medicamentos de sabor desagradável são, obviamente, inadequados para a administração por essa via.

É de fundamental importância alertar o paciente para não mastigar nem engolir esse tipo de medicamento, pois a deglutição pode diminuir sua eficácia. Além disso, deve-se orientar o paciente a não engolir a saliva, para que a droga seja absorvida.

A cada dose, devem ser alternados os lados da boca para a absorção do medicamento, a fim de evitar irritação da mucosa oral, e, se houver outros medicamentos a serem deglutidos ou ingeridos, deixar o uso desse para o final. Se o paciente for fumante, deverá esperar o medicamento ser totalmente absorvido antes de fumar, porque os efeitos vasoconstritores da nicotina diminuem a velocidade de absorção do medicamento.

Via retal ou vaginal

Os medicamentos podem ser administrados no reto ou na vagina para produzir efeitos locais ou sistêmicos. Os medicamentos destinados a serem utilizados por via retal ou vaginal podem ter como objetivo aliviar a dor e a irritação local, controlar prurido local ou induzir efeitos hormonais.

A administração retal evita que os medicamentos sejam destruídos por enzimas digestivas, como acontece com a via oral no estômago ou no intestino delgado. A via retal também desvia o medicamento do sistema porta, evitando assim o metabolismo de primeira passagem. Supositórios, pomadas e enemas medicamentosos são as formas mais comuns utilizadas pela via retal. Contudo, a absorção por essa via é frequentemente irregular e incompleta, e muitas substâncias causam irritação da mucosa retal.

A administração por via retal deve ser realizada com o paciente em posição de Sims (deitado em decúbito lateral esquerdo, com a perna direita ligeiramente fletida). Afasta-se a prega interglútea e introduz-se o supositório na região retal. Medicações líquidas deverão ser administradas por meio de uma sonda retal.

A administração por via vaginal consiste na aplicação de fármacos introduzidos na mucosa vaginal. Essa via também evita a passagem pelo sistema porta-hepático, sendo uma área com grande irrigação sanguínea.

Os medicamentos de uso vaginal estão disponíveis em muitas formas, como supositórios, cremes, géis, pomadas e soluções. Essas preparações me-

dicamentosas podem ser inseridas para tratar infecções (principalmente por *Trichomonas vaginalis* e candidíase), inflamações ou para efeitos hormonais locais, para reposição ou alternativa para evitar a concepção.

A administração por via vaginal deve ser realizada com a paciente em posição ginecológica. Após a higienização da região perineal, a medicação é introduzida no canal vaginal, normalmente com a ajuda de um aplicador previamente lubrificado. O aplicador deve ser colocado em direção ao sacro, para baixo e para trás, cerca de 5 cm, para que o medicamento seja introduzido na parede posterior da vagina. Indica-se para que a paciente permaneça em decúbito dorsal aproximadamente por 15 minutos, com um travesseiro sob os quadris, para melhor distribuição do medicamento sobre a mucosa.

Parenterais

Essas vias se caracterizam pela administração do medicamento pela perfuração da pele. Em alguns casos, são essenciais para a droga ser absorvida, suplantando barreiras para a absorção; a absorção é geralmente mais rápida e mais previsível, sendo que a dose eficaz pode ser acuradamente selecionada. Nas emergências, são muito úteis. Em pacientes inconscientes, incapacitados de deglutir ou com vômitos, é uma necessidade. As desvantagens apresentadas por essa via são inúmeras, entre elas, dor, hematomas e infecções. A terapia parenteral é também mais cara e menos segura do que a VO.

Via endovenosa

As drogas em solução aquosa que não precipitam e não hemolisam eritrócitos podem ser administradas diretamente na circulação. A concentração sanguínea é obtida rápida e precisamente, de forma que a ação da droga manifesta-se em seguida, com completa biodisponibilidade do medicamento. Se a infusão for contínua, é possível manter níveis estáveis constantes. Soluções irritantes e hipertônicas só podem ser aplicadas por essa via, já que as paredes dos vasos são relativamente insensíveis e o medicamento dilui-se no sangue, se lentamente injetado.

Favorece o uso de medicamentos que são mal absorvidos pelo TGI ou que são dolorosos ou irritativos quando administrados por injeção IM ou SC. A concentração máxima eficaz que chega aos tecidos depende fundamentalmente da rapidez da injeção, e as administrações por essa via evitam as incertezas da absorção por outras vias.

A quantidade de solução a injetar pode ser muito variável, sendo correntes volumes de 1 mL a 1.000 mL ou mesmo superiores. A administração endovenosa de grandes volumes de soluções aquosas designa-se como flebóclise, venóclise ou perfusão endovenosa. Administram-se preparações aquosas, sob a forma de solução, de suspensões aquosas ou de emulsões de óleo em água. Em qualquer desses dois últimos casos, é fundamental que as partículas suspensas ou emulsionadas apresentem diâmetros inferiores a 7 microns (em regra 1-2 microns), valor médio do diâmetro dos eritrócitos, caso contrário,

poderá dar origem a fenômenos de trombose e/ou embolia. Não é apropriada para medicamentos oleosos e de depósito.

Os medicamentos destinados à administração por via endovenosa devem ser isotônicos, isentos de pirogênios e ter pH neutro (6,0-7,5). Podem ser administradas soluções hipertônicas em volumes de até 100 mL, sem lesões apreciáveis.

A administração endovenosa de medicamento exige maior aptidão, conhecimento e prática profissional, pelos riscos que pode oferecer ao paciente. Dentre os acidentes que podem ocorrer na administração de medicamentos endovenosos, destacam-se a esclerose de veia, ocasionada por sucessivas aplicações no mesmo local; abscessos, pela administração de medicamentos fora da veia, assepsia inadequada no local da punção ou material inadequado; hematomas, por extravasamento de sangue da veia no espaço intersticial decorrente da transfixação da veia; flebites, devido à longa permanência de dispositivos endovenosos ou drogas irritantes; êmbolos, pelo deslocamento de resíduos de medicamentos mal diluídos, por deslocamento da agulha ou pela sua penetração na parede do vaso; e choque, que pode ser pirogênico ou anafilático.

Reações desfavoráveis são mais propensas de ocorrer do que quando qualquer outra via é usada. Depois de injetado, não há maneiras de retirar-se o medicamento (quando é usada a via subcutânea, a absorção pode ser interrompida pela oclusão do retorno venoso a partir do ponto de injeção).

As injeções repetidas ou de maiores volumes dependem de veias calibrosas. Compatibilidade entre soluções de uso venoso nem sempre existe, e, portanto, os medicamentos devem ser administrados em punções venosas diferentes. Os fármacos e/ou soluções são compatíveis se for demonstrado que possuem:

a) compatibilidade física,
b) estabilidade dos componentes por, pelo menos, 24 horas em solução EV e
c) estabilidade dos componentes durante todo o período do uso (quando < 24 horas).

Sempre será considerado incompatível quando ocorrer turvação, precipitados e alteração de cor (incompatibilidade física) ou decomposição maior do que 10% de um ou mais componentes da formulação dentro de 24 horas.

Exemplos de incompatibilidades entre fármacos e soluções

- Ampicilinas são incompatíveis com soluções glicosadas;
- Cefotaxima, dopamina, epinefrina, isoproterenol, labetalol e imipenem-cilastatina são incompatíveis com solução de bicarbonato de sódio;
- Midazolam, piperacilina-tazobactam, pemetrexede e oxaliplatina são imcompatíveis com Ringer lactato.
- Cisplatina e ertapenem são incompatíveis com solução de bicarbonato de sódio e com solução glicosada;
- Fenitoína é incompatível com emulsão lipídica, com soluções glicosadas e com Ringer lactato.

ATENÇÃO: SEMPRE VERIFIQUE AS INCOMPATIBILIDADES ENTRE FÁRMACOS

Observar procedimentos gerais para administração endovenosa (Fig. 4.2):

- Preparar o medicamento de acordo com a recomendação da prescrição ou do fabricante. Escolher o calibre da agulha considerando a finalidade da infusão, ou seja, para agentes irritantes (antibióticos), usar uma agulha de pequeno calibre em uma veia de grande calibre. Quando houver necessidade de infusão de grande volume rapidamente, deve-se usar uma agulha de grande calibre em grande veia.
- Monitorar cuidadosamente o local para a administração. Normalmente é usada a veia basílica, por ser superficial, facilmente localizável e estar em ligação com outras grandes veias do braço. Outras veias preferencialmente usadas são as veias da mão, cefálica, radial e cubital.
- Com o braço garroteado e apoiado sobre mesa auxiliar, sentir, pelo tato das pontas dos dedos, a pulsação do vaso, de maneira a identificar a melhor veia para puncionar.
- Realizar a assepsia do local escolhido, estender a pele do paciente com os dedos da mão não dominate, segurando a seringa com os dedos polegar e indicador da mão dominante de maneira a ter os demais dedos sob a seringa e apoiados no braço do paciente para dar firmeza e segurança no momento de puncionar.
- Posicionar a seringa em um ângulo de 45° com o braço e no sentido longitudinal da localização da veia, introduzindo a agulha com firmeza e continuidade para perfurar o tecido até introduzir toda a ponta do bisel da agulha.
- Descer a seringa para 30° e penetrar mais profundamente na veia. Após introduzir a agulha no vaso sanguíneo, certificar-se de ver o sangue fluir pela pressão para o interior da seringa antes de introduzir o medicamento na veia. Com a mão não dominante, soltar o garrote e, com a mão dominante, injetar o medicamento.
- Retirar a seringa rápida e delicadamente, já tendo na mão não dominante a compressa; pressionar o local por alguns segundos e colocar uma bandagem.

FIGURA 4.2
Administração endovenosa. Fonte: Maria Letícia Maia Vasquez.

Via arterial

Essa via pode ser utilizada para coleta de sangue para exames laboratoriais, principalmente em crianças, cuja via venosa é de difícil acesso. Algumas raras vezes, o fármaco pode ser injetado diretamente em uma artéria, a fim de localizar seu efeito em um local ou órgão em particular. Agentes antineoplásicos podem ser aplicados dessa maneira para tratar tumores localizados.

Via intramuscular

Uma injeção intramuscular (IM) deposita o medicamento profundamente no tecido muscular, que é ricamente irrigado pelo sangue. Em consequência disso, o medicamento injetado movimenta-se rapidamente para dentro da circulação sistêmica. O volume injetado é, em geral, de 3 mL ou menos, mas pode ser administrado até 5 mL em um músculo de grande porte. As crianças, os idosos e as pessoas magras podem tolerar menos de 2 mL.

Injeta-se a droga profundamente no tecido muscular. As drogas em solução aquosa são rapidamente absorvidas. Podemos dissolver ou suspender substâncias em óleos, o que faz a velocidade de absorção ser lenta e uniforme. Substâncias de baixa solubilidade são também lentamente absorvidas a partir dessa via. As substâncias levemente irritantes que não podem ser aplicadas pela via subcutânea podem ser injetadas no músculo.

Observar procedimentos gerais:

- Manter a técnica asséptica durante todo o procedimento, e se houver dúvida quanto à possível contaminação do material ou do medicamento, considere-o contaminado.
- Trocar a agulha após a aspiração da solução na seringa ou se a solução for aspirada do frasco-ampola.
- Utilizar uma agulha, de acordo com o local utilizado e com a quantidade de tecido adiposo presente, de adequado calibre (calibre menor para um medicamento mais viscoso), conforme o Quadro 4.1.
- Quando o paciente é adulto ou criança acima de 3 anos de idade, que pode caminhar, considerar o uso dos músculos glúteos dorsal e ventral, vasto lateral ou deltoide. Para pessoas que tenham mais adiposidade em torno do quadril, abdome e coxas, considerar o vasto lateral ou a área ventroglútea (glúteos médio e mínimo, mas não o glúteo máximo). Quando o paciente é lactente ou criança com menos de 3 anos (ou criança que não caminhou pelo menos durante um ano), considerar o músculo vasto lateral ou reto femoral.
- Fazer o paciente relaxar o músculo que irá receber a injeção. Um músculo tenso aumenta a dor e o sangramento.
- Com o polegar e o dedo indicador da mão não dominante, esticar delicadamente a pele no local da injeção. Posicionar a seringa em um ângulo de 90° com a superfície cutânea; com a agulha afastada alguns centímetros da pele, introduzi-la rapidamente, com firmeza e segurança, no músculo.
- Manter a mão dominante segurando a seringa enquanto utiliza a mão não dominante para aspirar o sangue. Quando aparecer sangue na seringa, é

porque a agulha está em um vaso sanguíneo. Retirar, descartar e preparar outra injeção com nova seringa e medicamento fresco.

- Não havendo sangramento, injetar o medicamento lentamente e de forma contínua no músculo, sentindo pouca ou nenhuma resistência.
- Quando o volume do medicamento for maior do que 5 mL, dividir entre dois locais diferentes.
- Com delicadeza, retirar a agulha em um ângulo de 90°.
- Cobrir o local da injeção com compressa de álcool (exceto nos casos de vacinas), aplicando leve pressão. Os pacientes mais idosos apresentam risco mais elevado para formação de hematoma e podem precisar de pressão direta sobre o local de punção durante um intervalo de tempo mais longo do que o habitual.
- Cobrir o local com bandagem.
- Em caso de uso crônico, fazer rodízio do local de aplicação.

Injeção dorsoglútea – Dividir a nádega em quadrantes e injetar no quadrante superior externo, cerca de 5 cm abaixo da crista ilíaca.

Injeção ventroglútea – Colocar a palma da mão sobre o grande trocanter do fêmur. Afastar os dedos indicador e médio da espinha ilíaca ântero-superior até o máximo possível ao longo da crista ilíaca. Introduzir a agulha em um ângulo de 90° com o músculo.

Injeção no deltoide – Introduzir a agulha 2,5-5 cm ou 2-3 dedos abaixo do processo acromial, em um ângulo de 90° com o músculo, ou levemente angulado no sentido do processo.

Injeção no vasto lateral e no reto femoral – Para uma criança com menos de 3 anos de idade, é comum utilizar o músculo vasto lateral ou o reto femoral para injeções IM por constituírem a maior massa muscular nessa faixa etária e por possuírem poucos vasos sanguíneos e nervos.

Injeção ventroglútea e dorsoglútea – Para uma criança com mais de 3 anos de idade e que caminha há no mínimo um ano, pode ser usado o músculo dorsoglúteo ou o ventroglúteo. Esses músculos são relativamente isentos de vasos sanguíneos e de nervos importantes.

Via subcutânea

Na administração subcutânea (SC), é injetada uma pequena quantidade de medicamento líquido (em geral de 0,5 a 2 mL) no tecido subcutâneo. A partir daí, o medicamento é absorvido lentamente para dentro dos capilares próximos. Em consequência, uma dose de medicamento concentrado pode ter uma duração de ação mais longa do que aquelas por outras vias de administração, como a via intramuscular, por exemplo. Portanto, é indicada para drogas que necessitem de absorção contínua, como a heparina e a insulina.

A velocidade de absorção após injeção subcutânea de uma substância é com frequência uniforme e lenta, de modo a prover efeito razoavelmente constante. A velocidade de absorção pode ser variada por diferentes técnicas. A injeção subcutânea de uma substância em um veículo no qual ela é insolúvel, a adição de um agente vasoconstritor e substâncias sob a forma de cápsulas (sólidos implantados sob a pele) provocam absorção mais lenta do fármaco. Bombas mecânicas programáveis também podem utilizar essa via.

A injeção SC provoca pouco trauma tecidual e oferece pouco risco de atingir vasos sanguíneos e nervos. Essa via é contraindicada para áreas que estejam inflamadas, edemaciadas, cicatrizadas ou cobertas por uma mancha, por marca de nascença ou por outra lesão. Também pode ser contraindicada para pacientes com coagulação comprometida. É usada apenas para drogas não irritantes dos tecidos; do contrário, pode ocorrer formação de escaras. Podem ocorrer lesões inflamatórias locais, daí a grande importância do rodízio nas aplicações.

Observar procedimentos gerais:

- Escolher um local apropriado para a injeção. No caso de insulina, poderão ser os braços, o abdome, as coxas ou as nádegas do paciente. Para heparina, utilizar a parte inferior do abdome.
- Com a mão não dominante, segurar a pele ao redor do local da injeção e elevar firmemente o tecido subcutâneo para formar uma dobra adiposa de 2,5 cm (1,25 cm para heparina).
- Com a mão dominante, introduzir a agulha de maneira rápida e firme, mas suave, em um ângulo de 45-90º com a superfície cutânea (conforme mostra a Fig. 4.3), dependendo do comprimento da agulha e da quantidade de tecido subcutâneo presente.

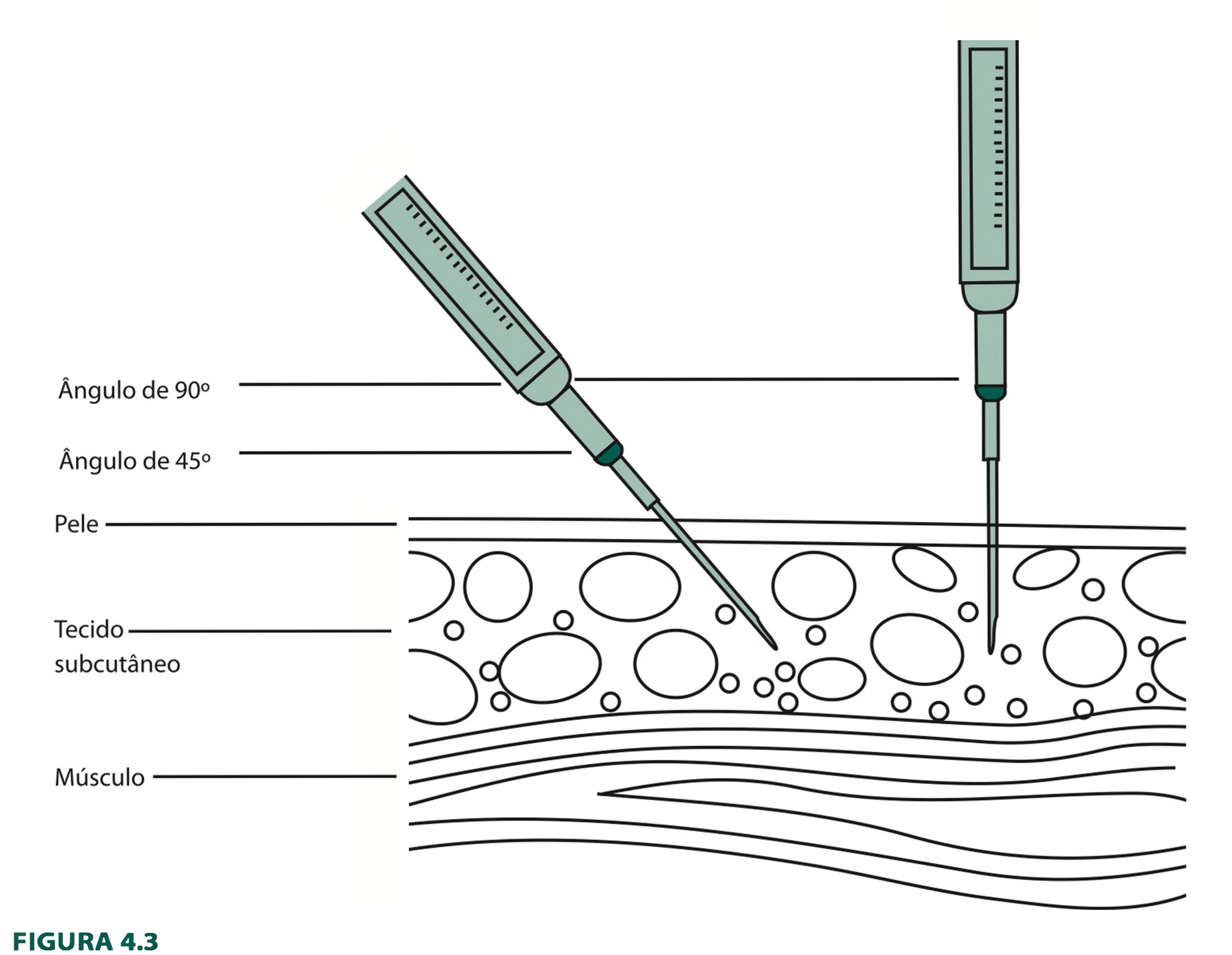


FIGURA 4.3
Esquema de administração subcutânea.

- Quando o paciente tem peso médio, o tecido subcutâneo pode ser alcançado com uma agulha inserida em um ângulo de 90°. Em pacientes magros ou crianças, pode ser usado ângulo de 45°.
- Quando houver a necessidade de injeções SC repetidas, como ocorre com a insulina, fazer um rodízio dos locais de injeção.
- No momento da introdução da agulha, não há necessidade de aspirar para verificar presença de sangue; no caso da insulina e da heparina, isso pode inclusive causar um hematoma.
- Não massagear o local após administração SC.

Via intradérmica

Na administração intradérmica (ID), uma pequena quantidade de líquido (em geral 0,5 mL ou menos) é injetada dentro das camadas externas da pele (Fig. 4.4). Nesse procedimento, a substância sofre pouca absorção sistêmica. Essa via normalmente é utilizada para fornecer substâncias em testes de alergia e de tuberculose. Também poderá ser utilizada para ministrar um anestésico local, como a lidocaína, antes que o paciente sofra um pequeno procedimento cirúrgico ambulatorial ou punção venosa.

O local mais apropriado para a injeção ID é a parte ventral do antebraço, por ser facilmente acessada e relativamente sem pelos. Para o teste alérgico extenso, poderá ser requerida a parte superior das costas, parte superior do tórax e dos braços. Essas áreas são geralmente pouco pigmentadas, exibem uma fina camada de queratina e são relativamente desprovidas de pelos.

Observar procedimentos gerais:

- Para usar a parte ventral do antebraço, o paciente deve estar sentado, com o braço estendido e apoiado.
- Usar uma compressa com álcool para fazer a assepsia do local em uma área dois ou três dedos distal ao espaço antecubital. Certificar-se de que o espaço seja livre de pelos e manchas. Deixar a pele secar ao ar.
- Enquanto segura o antebraço do paciente com a mão não dominante, esticar a pele. Com a mão dominante, segurar a seringa de modo que a agulha faça um ângulo de 10 a 15° com o braço do paciente, com o bisel da agulha voltado para cima. Segurar a seringa com os dedos polegar e indicador, mantendo os outros dedos por baixo da seringa e apoiados no braço do paciente para obter maior estabilidade e firmeza.

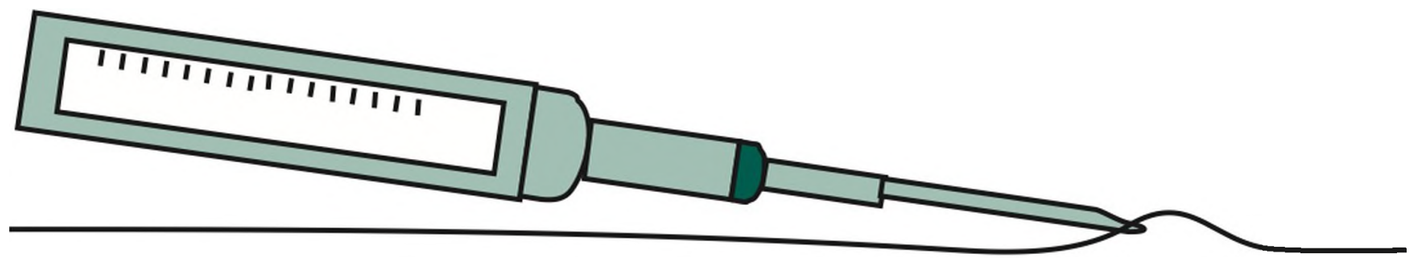


FIGURA 4.4
Representação da administração intradérmica.

- Introduzir a agulha por cerca de 3 mm abaixo da epiderme até a ponta do bisel estar toda sob a pele. Injetar suavemente o antígeno e perceber a formação de uma pápula.
- Retirar a agulha no mesmo ângulo em que foi inserida.
- Não friccionar o local depois da administração de uma injeção ID, uma vez que pode haver perda do antígeno pelo orifício da pele provocada pela agulha.

Tópicas

Via dérmica/transdérmica

Como a pele é coberta por queratina, torna-se difícil a penetração das drogas através da pele intacta. Para que ocorra absorção, são necessários procedimentos que facilitem a penetração, como fricção e uso de substâncias queratolíticas ou oclusão. Para o fornecimento contínuo de medicamentos em baixas concentrações plasmáticas, são utilizados adesivos (emplastros). A velocidade de absorção varia com as características físicas de pele. A via é cômoda, mas, eventualmente, a estética do procedimento é discutida.

Via conjuntival

Depende da absorção através do epitélio do saco conjuntival para produzir seus efeitos. Não absorve muito devido a área de absorção ser muito pequena. Geralmente são usados colírios, unguentos e vasoconstritores. Efeitos locais desejáveis podem ser alcançados sem causar efeitos colaterais sistêmicos. Há riscos de irritação, de contaminação e de ulceração de córnea por vasoconstrição ou pela perda de reflexos.

Outras vias

Via inalatória

Gases e drogas voláteis podem ser inalados e absorvidos através do epitélio pulmonar ou pela membrana mucosa do trato respiratório e, assim, atingir a circulação rapidamente. Pós são eventualmente aspirados para que se depositem na mucosa nasal, da qual são rapidamente absorvidos (via intranasal). Soluções de drogas podem ser atomizadas e pequenas gotas são inaladas no ar (aerossol). Glicocorticoides e broncodilatadores são administrados por essa via para atingir altas concentrações locais, minimizando os efeitos colaterais sistêmicos. As partículas da névoa, para chegarem ao pulmão, devem ter tamanho menor do que 5 micra. As vantagens do método são a quase instantânea absorção de uma substância e, quando presente uma doença pulmonar, a aplicação local da droga no sítio patológico. As desvantagens são a pouca capacidade de regulação da dose, métodos de aplicação incômodos e o fato de que muitas substâncias gasosas e voláteis provocam irritação do epitélio pulmonar.

Via intratecal

Quando são desejados efeitos locais rápidos de drogas na região das meninges ou no eixo cerebrospinal, como nas infecções agudas do sistema nervoso central (SNC), os medicamentos são injetados diretamente no espaço subaracnóideo. Nos bloqueios centroneuroaxiais (anestesia raquidiana), o anestésico pode ser injetado tanto pela via subaracnóidea como pela peridural, dependendo da necessidade, resultando em bloqueio simpático e motor e analgesia sensitiva no plano desejado. A anestesia peridural necessita de volume maior de anestésico, que produz efeitos sistêmicos. A anestesia subaracnóidea requer volume pequeno de anestesia local, sem efeito sistêmico, mas pode ocasionar cefaleia pós-punção.

Via intraperitoneal

A cavidade peritoneal oferece grande superfície de absorção a partir da qual as substâncias entram rapidamente na circulação. A absorção se faz melhor através do peritônio visceral; parte da droga passa pelo fígado e sofre metabolização antes de atingir a circulação sistêmica. A injeção intraperitoneal é comumente utilizada em experimentação animal, mas raramente usada na clínica. Há perigos de infecção e de formação de aderências. Essa via pode ser usada em pacientes com insuficiência renal que necessitam de diálise peritoneal para a retirada de volumes de água e eletrólitos.

SERINGAS E AGULHAS

Seringas

As seringas disponíveis no comércio são estéreis, atóxicas, livres de pirógenos e contêm, impressos na embalagem, a data de validade, o volume e as medidas da agulha. São produtos descartáveis e de uso único.

As partes de uma seringa são êmbolo, corpo, manúbio e agulha. O espaço morto é o volume de líquido que permanece na seringa e na agulha após o êmbolo ser totalmente pressionado.

Tipos de seringa

- *Seringa-padrão* – Esse tipo de seringa está disponível no comércio em diversas marcas e nos tamanhos de 1, 3, 5, 10, 20, 25, 30, 35 e 50 mL, que podem vir ou não com as respectivas agulhas. Apresenta algumas diversificações de modelo quanto ao êmbolo, que pode se apresentar com a extremidade reta ou côncava, e a extremidade de conexão (manúbio) da agulha que pode ser em forma pontiaguda ou de rosca (Luer Lok®). O bico de rosca impede que a agulha se desconecte acidentalmente da seringa. O êmbolo não se desprende do cilindro devido a um anel de retenção especial.

- *Seringa de insulina* – Apresenta uma agulha 25 fixa e não tem espaço morto. É calibrada em unidades (100 unidades) em vez de mililitros e só deve ser usada para administração de insulina. Atualmente, a seringa usada para administração de insulina pode ser a seringa-padrão de 1 mL, desde que seja observada a relação de volume e unidades.
- *Seringa de teste tuberculínico* – É uma seringa com capacidade para 1 mL, apresentando agulha removível, que pode variar de medidas conforme a finalidade de uso, normalmente sendo de 13x3,8 ou 13x4,5 (26G 1/2). Para injeção subcutânea, deve-se escolher uma agulha com 1,5 a 2 cm de comprimento e 23 a 25 G de diâmetro com bisel médio; para injeções intradérmicas, uma agulha com 1 a 1,5 cm de comprimento e 25 G de diâmetro, com bisel curto. Essa seringa também pode ser utilizada para administração de pequenas doses em unidades de terapia intensiva de adulto ou pediátrica e em laboratórios para administrações intraperitoneais em animais de pequeno porte, desde que a agulha seja maior, por exemplo: 25x7; 25x8; 30x8 (21G 1/4).

Agulhas hipodérmicas

O tipo e o tamanho de agulha também variam de acordo com o tipo de administração, conforme mostra o Quadro 4.1. Existem diversos tamanhos de agulhas quanto ao comprimento, ao diâmetro ou calibre e quanto a estilos de bisel. O bisel da agulha é uma extremidade "tipo fatiada" em ângulo de 30° para facilitar a penetração, confeccionada em aço cirúrgico inoxidável temperado.

QUADRO 4.1
Utilização de agulhas e seringas de acordo com a via de administração

Via de administração	Agulha		Seringa
Intramuscular	**Solução oleosa**	**Solução aquosa**	
Adulto magro	25X8	25X6 ou 7	
Adulto normal	30X8	30X6 ou 7	
Adulto obeso	40X8	40X6 ou 7	3 mL, 5 mL ou 10 mL
Criança magra	20X8	20X6 ou 7	
Criança normal	25X8	25X6 ou 7	
Criança obesa	30X8	30X6 ou 7	
Intradérmica	13X3 13x4,5		1 mL
Subcutânea	20X6 10X6 10X5		1 mL ou 3 mL
Endovenosa	**Veia calibrosa** 25X8	**Veia delgada** 25X6	5 mL ou 10 mL

REFERÊNCIAS

Ewald GB, Harris IS, Lin AG, Moylan KC. The Washington manual: manual de terapêutica clínica. 32. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2008.

Golan DE, David E, Tashjian AH, Armstrong EJ, Armstrong AW. Principles of pharmacology: the pathophysiologic basis of drug therapy. 2nd ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2008.

Hardmann JG, Gilman AG, Limbird LE. Goodman & Gilman: as bases farmacológicas da terapêutica. 11. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2007.

Motta ALC. Normas, rotinas e técnicas de enfermagem. 2. ed. São Paulo: Iátria; 2004.

Rang HP, Dale MM, Litter JM. Farmacologia. 6. ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2007.

Trissel LA. Guia de bolso para fármacos injetáveis. 14. ed. São Paulo: Artmed; 2008.

5 FARMACODINÂMICA

Helena M. T. Barros
Marilise Fraga de Souza
Rosane Bossle Bernardi
Rosane Gomez

Farmacodinâmica é a área da farmacologia que estuda os mecanismos de ação fisiológicos ou bioquímicos dos medicamentos de forma a justificar seus efeitos. Também estuda as interações entre um fármaco e estruturas específicas do organismo, resultando em resposta farmacológica adequada, com alívio de sintomas.

A descrição da ação é qualitativa. Os fármacos ligam-se e utilizam as propriedades das células e tecidos, modulando os receptores já existentes.

A descrição dos efeitos se dá por meio de métodos quantitativos, permitindo a comparação de potência, de eficácia e de segurança entre diferentes fármacos e auxiliando na determinação dos intervalos de doses em que o fármaco será utilizado.

Os mecanismos de ação das drogas mostram que há ação sobre receptores específicos, sobre canais iônicos, sobre enzimas e sobre transportadores transmembrana ou que ocorrem interações com lipídeos, proteínas, íons ou água do organismo.

Os fármacos podem agir em processos metabólicos das células por inibir enzimas (p. ex., monoaminoxidase [MAO] pela moclobemida, colinesterase por piridostigmina, xantina oxidase por alopurinol) ou transportadores (p. ex., bloqueio do transporte aniônico nos túbulos proximais pela probenecida), incorporando-se a moléculas maiores (p. ex., 5-fluorouracil é incorporado no RNAm no lugar do uracil) ou por alterar processos metabólicos especiais de organismos (p. ex., a penicilina interfere na formação da parede bacteriana). Pode haver ações fora das células por interação química direta (p. ex., quelação, antiácidos) ou por osmose (p. ex., laxantes, como sulfato de magnésio, e diuréticos osmóticos, como manitol).

O esclarecimento dos locais de ação dos fármacos permite prever não apenas seus efeitos desejados, mas também os efeitos adversos, pois muitas estruturas sobre as quais o fármaco age estão distribuídas em vários locais do corpo. A maioria dos receptores são proteínas que medeiam efeitos biológicos.

> Receptor é qualquer estrutura bioquímica da membrana celular ou do órgão em que ocorre o evento molecular de ligação com o fármaco, levando a uma alteração conformacional que ocasiona alterações bioquímicas da célula e resposta terapêutica.

Essa macromolécula celular à qual um fármaco se liga para dar início aos seus efeitos também é conhecida como sítio da ação. A ação dos fármacos

depende da proteína receptora que liga o fármaco e de suas proteínas de sinalização associadas, sendo que diferentes células têm diferentes propriedades de amplificação.

Receptor = sítio da ação = local de ação – Estrutura bioquímica da membrana celular ou órgão em que o evento molecular de ligação com o fármaco ocorre, levando à resposta terapêutica. Qualquer macromolécula celular à qual um fármaco se liga para dar início aos seus efeitos e que tem por função a ligação e a propagação de uma mensagem ou de evento bioquímico intracelular.

PRINCIPAIS SÍTIOS DE AÇÃO

Enzimas extracelulares

São moléculas que catalisam reações químicas nas células ou em torno delas. Ativam a transformação de um substrato em um produto. Há enzimas que são chaves para a produção de mediadores químicos envolvidos em respostas fisiológicas e que são alvos da inibição pela indústria farmacêutica. Esses fármacos agem por inibição competitiva irreversível, quando há ligação covalente com o sítio ativo da enzima, ou reversível, quando as ligações se equilibram conforme a lei da ação das massas. Podem, também, estabelecer ligações não competitivas, quando o fármaco se liga a um sítio adjacente ao sítio ativo da enzima, modificando a conformação normal da enzima (ligação alostérica) e impedindo que o ligante natural possa se acoplar à enzima.

Essas ligações podem ocorrer em enzimas do próprio indivíduo ou em enzimas de vírus ou bactérias, agentes patológicos dos indivíduos (Tabs. 5.1 e 5.2).

TABELA 5.1
Fármacos que apresentam atividade farmacológica por atuarem sobre enzimas de agentes patológicos

ENZIMA-ALVO	INIBIDORES	USO CLÍNICO
Diidropteroato sintetase	Sulfonamidas	Antimicrobianos – dapsona, sulfametoxazol Antiparasitários – sulfadoxina
Topoisomerases I/II	Topotecano e Inotecan Etoposide e Tenoposide	Antineoplásicos Câncer de ovário, de pulmão, etc.
Topoisomerases IV	Quinolonas – ciprofloxacino	Antimicrobiano
DNA-girase	Quinolonas – fluoroquinolonas Aminocumarinas – novobiocina/clorobiocina/cumemicina	Antimicrobiano
DD peptidase	β-lactâmicos – penicilina/cefalosporinas	Antimicrobianos com ação em peptidoglicanos
Aminoaciltranspeptidase-peptidiltransferase	cloranfenicol	Antimicrobianos com ação em síntese proteica – RNAt
Diidrofolato redutase	Trimetoprima	Antimicrobiano
	Metotrexato	Antineoplásico/imunossupressor

TABELA 5.2
Fármacos que apresentam atividade farmacológica por atuarem sobre enzimas extracelulares dos próprios pacientes

ENZIMA-ALVO	INIBIDORES	USO CLÍNICO	LIGAÇÃO
Acetilcolinesterase	Edrofônio Fisostigmina Piridostigmina Neostigmina	Miastenia grave Glaucoma	Reversível
	Rivastigmina Donepezila	Doença de Alzehimer	Reversível
	Carbamatos (propoxur)	Toxicologia	Reversível
	Organofosforados		Irreversível
(MAO-A e B)	Tranilcipromina Fenelzina	Antidepressivo	Irreversível
MAO-A	Moclobemida	Antidepressivo	Reversível
MAO-B	Selegilina	Doença de Parkinson	Reversível
Catecol-O-metiltransferase	Entacapona	Doença de Parkinson	Reversível
DOPA descarboxilase	Carbidopa Benserazida	Doença de Parkinson	Reversível
Tirosina hidroxilase	α-metil-tirosina	Feocromocitoma	Reversível
Polimerases virais	Aciclovir	Antiviral (herpes-vírus)	Reversível
Protease HIV	Saquinavir Atazanavir	Antirretroviral (HIV)	Reversível
Transcriptase reversa HIV	Zidovudina	Antirretroviral (HIV)	Reversível
Fosfodiesterase V (PDE5)	Sildenafil Vardenafil Tadalafil	Disfunção erétil	Reversível
Lipoxigenases	Zileuton	Asma	Reversível
H^+/K^+ ATPase – bomba de prótons	Omeprazol	Doença péptica	Irreversível
Cicloxigenases	Anti-inflamatórios não esteroidais	Doenças inflamatórias	Irreversível
Enzima de conversão da angiotensina	Captopril Enalapril Ramipril Lisinopril Benazepril	Hipertensão arterial sistêmica	Reversível
Xantina oxidase	Alopurinol	Gota	Reversível em dose baixa Irreversível em dose alta
Tirosinas quinases	Imatinib	Antineoplásico	Irreversível
Timidilato sintase	Fluorouracil	Antineoplásico	Irreversível
HMG-COA redutase	Sinvastatina	Hipolipemiante	Reversível

Transportadores

Algumas proteínas são especializadas no transporte de substâncias através da membrana. Fármacos que atuam sobre esses transportadores inibem a transferência de substâncias, produzindo efeitos farmacológicos. Existem transportadores para os neurotransmissores cuja ação é finalizada pela recaptação. Em condições fisiológicas normais, os transportadores de membrana de neurotransmissores (dopamina-DAT, noradrenalina-NET, serotonina-SERT, GABAT) e os transportadores vesiculares (TV) são componentes-chave na regulação da disposição de neurotransmissores na sinapse e no citosol. O transportador de membrana capta o neurotransmissor após a liberação na área perissináptica para o citosol, e o TV inclui o neurotransmissor nas vesículas, como mecanismos de reserva de neurotransmissor e como proteção contra o metabolismo de monoaminas, que levaria à produção intracelular de espécies reativas de oxigênio.

Os inibidores seletivos da recaptação da serotonina inibem a SERT (*serotonin transporter*), enquanto os antidepressivos tricíclicos inibem a SERT, a NET (*norepinephrine transporter*) e a DAT (*dopamine transporter*). A cocaína inibe predominantemente a DAT. Drogas antidepressivas inibem a função de transportadores das monoaminas (DAT, NET, SERT), podendo ser mais seletivas para o bloqueio de transportadores específicos. Também já existem inibidores dos transportadores do GABA, com efeitos anticonvulsivantes (Tab. 5.3).

Os diuréticos são exemplos de fármacos que atuam sobre transportadores de íons nos túbulos renais ligando-se a eles, impedindo assim a reabsorção de água para o organismo e aumentando o volume urinário. Os cotransportadores (ou simportadores) Na-K-Cl são proteínas de transporte eletricamente neutro de íons (estequiometria de 1Na:1K:2Cl) que são ativadas após a fosforilação por proteínas quinases. Há duas isoformas identificadas: NKCC1, presente em grande variedade de células secretoras epiteliais e não epiteliais, e NKCC2, presente exclusivamente no rim, na parte apical de células, na alça ascendente de Henle e na mácula densa. No epitélio secretor, a regulação de NKCC1, tipicamente presente na membrana basolateral, depende de alterações de concentração de Cl intracelular. Furosemida e ácido etacrínico ligam-se aos cotransportadores Na-K-2Cl (NKCC2 > NKCC1). O cotransportador Na-Cl é uma bomba de íons no túbulo contorcido distal, inibido pelos tiazídicos.

Canais iônicos

Canais iônicos para sódio, para potássio e para cálcio, na membrana plasmática ou intracelulares, regulam o funcionamento celular. Por se ligarem diretamente a esses canais, alguns fármacos modulam sua resposta.

Os canais de potássio no sistema nervoso podem ser de três tipos:

a) Canais de potássio ativados por voltagem (Kv), que fazem condução rápida e transitória de K, inibidos pela 4-aminopiridina, pelo bário ou pelo cobalto;
b) Canais para o influxo de K retificador (Kir), que pode ser regulado por proteína G, por fosfatidil inositol e por nucleotídeos; podem ser inibidos

TABELA 5.3
Transportadores e seus inibidores

Transportador	Inibidores de membrana	Inibidores vesiculares
Dopamine transporter (DAT)	Bupropiona Ácido anfonálico Mazindol Nomifensina COCAÍNA	Reserpina
Norepinephrine transporter (NAT)	Nisoxetina Desipramina Nortriptilina Protriptilina Nomifensina Mazindol Amoxapina Maprotilina	Reserpina
Serotonin transporter (SERT)	Zimelidina Clomipramina Citalopram Imipramina Trazodona	Reserpina

por ativação dos receptores muscarínicos, o que aumenta a despolarização induzida pela acetilcolina; há um tipo sensível ao ATP, que é ativado pelo minoxidil e pelo diazoxide e é inibido pelas sulfonilureias; e
c) Condutância ativada por cálcio.

Os canais de sódio são classificados como sensíveis ou insensíveis à tetrodotoxina e não são, ainda, matéria de manipulação farmacológica ampla, com aplicação terapêutica.

Os canais de Ca voltagem-dependentes, presentes no sistema cardiovascular, são denominados L (inativador lento, limiar alto de cálcio) e T (transitório, limiar baixo de cálcio), e os do tipo N (transitório, limiar alto de cálcio), P, Q e R são neuronais.

Os canais da Ca tipo L são sensíveis a nimodipina, verapamil, diltiazem. Os canais de Ca intracelulares são estimulados pelo Ca, pelo ATP e podem ser inibidos pela calmodulina.

Receptores de membranas e nucleares

Os receptores são proteínas especializadas que reconhecem substâncias transmissoras endógenas, podendo se apresentar sob a forma transmembrana ou serem nucleares. A função dos receptores é transferir sinais entre as células de modo a manter a homeostase do organismo. Muitos fármacos agem sobre receptores, interferindo nessa mensagem. Os receptores são classificados conforme a sua estrutura proteica e função de alteração de cascatas bioquímicas intracelulares. Esses receptores podem ter localização pré ou pós sináptica (Tabs. 5.4 e 5.5).

TABELA 5.4
Receptores de membrana e suas funções

Receptores metabotrópicos	
Proteína única com 7 elementos transmembrana; acoplam-se a sistemas efetores intracelulares através da proteína G, podendo aumentar ou diminuir a concentração de AMPc intracelular; têm função lenta, com resposta em segundos.	Receptores muscarínicos da acetilcolina (M1 a M5) Receptor GABA tipo B Adrenorreceptores – α1 e α2; β1 e β2 Receptores dopaminérgicos (D1 a D5) Receptores opioides (μ, κ, δ) Receptores serotonérgicos (5-HT_1 a 5-HT_7)
Receptores ionotrópicos	
Receptores com 5 subunidades transmembrana, que envolvem um canal iônico, com função rápida, em milissegundos.	Influxo de Na^+ – Receptores nicotínicos da acetilcolina (Nm e Nn) Influxo de Cl^+ – Receptor GABA-A Influxo de $Na^+/K^+/Ca^{++}$ – Receptores glutamatérgicos NMDA, AMPA e kainato
Receptores ligados à quinase	
Receptores transmembrana que se dimerizam quando em contato com o ligante; atuam fosforilando proteínas-alvo (enzimas, proteínas reguladoras ou estruturais); têm função em minutos.	Receptores do fator de crescimento Receptores de citocinas Receptores da insulina Receptores do hormônio natriurético
Receptores nucleares	
Proteínas citosólicas ou intranucleares que se ligam ao DNA e modulam a transcrição de genes, com função em horas.	Insulina, glicocorticoide, mineralocorticoide, estrogênio, andrógenos

TABELA 5.5
Diferentes tipos de receptores e funcionamentos intracelulares

Tipos de receptor	Transdução
Muscarínicos (M1 e M3), α1-adrenérgicos Glutamato (Glu 1 e 5) Histamina (H1) Serotonina (5-HT_2)	IP3/ DAG
Muscarínicos (M5) Bradicinina (BK1 e BK2)	IP3/ DAG, óxido nítrico (NO)
Angiotensina (AT1)	IP3/ DAG, ↓AMPc
Muscarínicos (M4) Canabinoide (CB2)	↓AMPc
Muscarínicos (M2) Opioide (μ, δ1, δ2) α2-adrenérgicos	↓AMPc ; ↑K^+ (G)
GABA-B	↓AMPc ; ↑K^+ (G), ↓Ca (G)
Canabinoide (CB1)	↓AMPc; canal Ca (tipo N)
Opioide (κ)	↓Ca (G)
β-adrenérgicos Serotonina (5-HT 1, 4, 6, 7) Dopamina (D1 e D5) Histamina (H2) Receptor CRF	↑AMPc

Os receptores metabotrópicos são ligados à proteína G, localizada na face interna, intracelular, da membrana plasmática, a qual ativa (G_S) ou inibe (G_i) enzimas da célula, aumentando ou diminuindo seus mensageiros secundários, como inositol trifosfato (IP3), diacilglicerol (DAG) e AMPc. Pode, também, mobilizar íons por meio da ação da proteína G.

Aspectos quantitativos das interações droga-receptor

Os processos envolvidos nos mecanismos de ação abrangem aqueles relacionados à *interação droga-receptor* e os referentes à *quantificação da interação droga-receptor*. *Receptores*, neste caso, são as moléculas responsáveis pela regulação da maioria das funções das células do organismo.

A concentração do fármaco necessária à formação do complexo fármaco-receptor para produzir um dado efeito é uma expressão da afinidade do receptor, isto é, quanto maior a afinidade do fármaco pelo receptor, menor a dose de fármaco necessária para produzir determinado efeito. Já o número de receptores necessários para produzir o efeito máximo é uma expressão da eficácia ou da atividade intrínseca do fármaco, isto é, quanto mais potente o fármaco, menor o número de receptores que precisam ser ocupados para produzir o efeito. A conformação molecular, a estrutura e as cargas elétricas do fármaco determinam o grau de afinidade com que ele se liga a um receptor particular, em um determinado tecido-alvo.

A função do receptor é a de ligação com o ligante natural ou exógeno (fármaco) e de propagação da mensagem bioquímica gerada. O preceito da ligação foi reconhecido há muito tempo por um conceituado pesquisador, Ehrlich: "*Corpora non agunt nisi fixata*" ("Uma droga não irá funcionar, a não ser que esteja ligada"). Drogas devem ter cargas iônicas atraídas pelo receptor e devem adaptar-se à estrutura tridimensional do receptor correspondente para que haja a ligação, ou seja, o fármaco deve ter especificidade química e afinidade por um certo receptor.

Fármacos ligam-se aos receptores por meio de forças de van der Walls, de pontes de hidrogênio e de ligações iônicas, em geral de forma reversível ou, raramente, por ligações covalentes, e agem como agonistas ou antagonistas de receptores endógenos.

Essa ligação e o efeito gerado dependem da *lei da ação das massas*: a velocidade de uma reação química é proporcional ao produto das concentrações dos reagentes; portanto, o efeito depende da concentração de fármaco e do número de receptores, além da *afinidade* que o fármaco apresenta para aquele receptor. Essa afinidade depende de cada fármaco para cada tipo de receptor.

A intensidade do efeito produzido por uma droga é uma função da quantidade da droga administrada. O estudo básico da farmacologia dos receptores é feito com curvas dose-resposta que têm forma sigmoidal (Fig. 5.1). A curva dose-resposta mede a afinidade fármaco-receptor experimentalmente, levando em conta que a resposta (efeito) é proporcional à ocupação dos receptores. Essa resposta é uma função de ocupação complexa e não linear. Existe uma

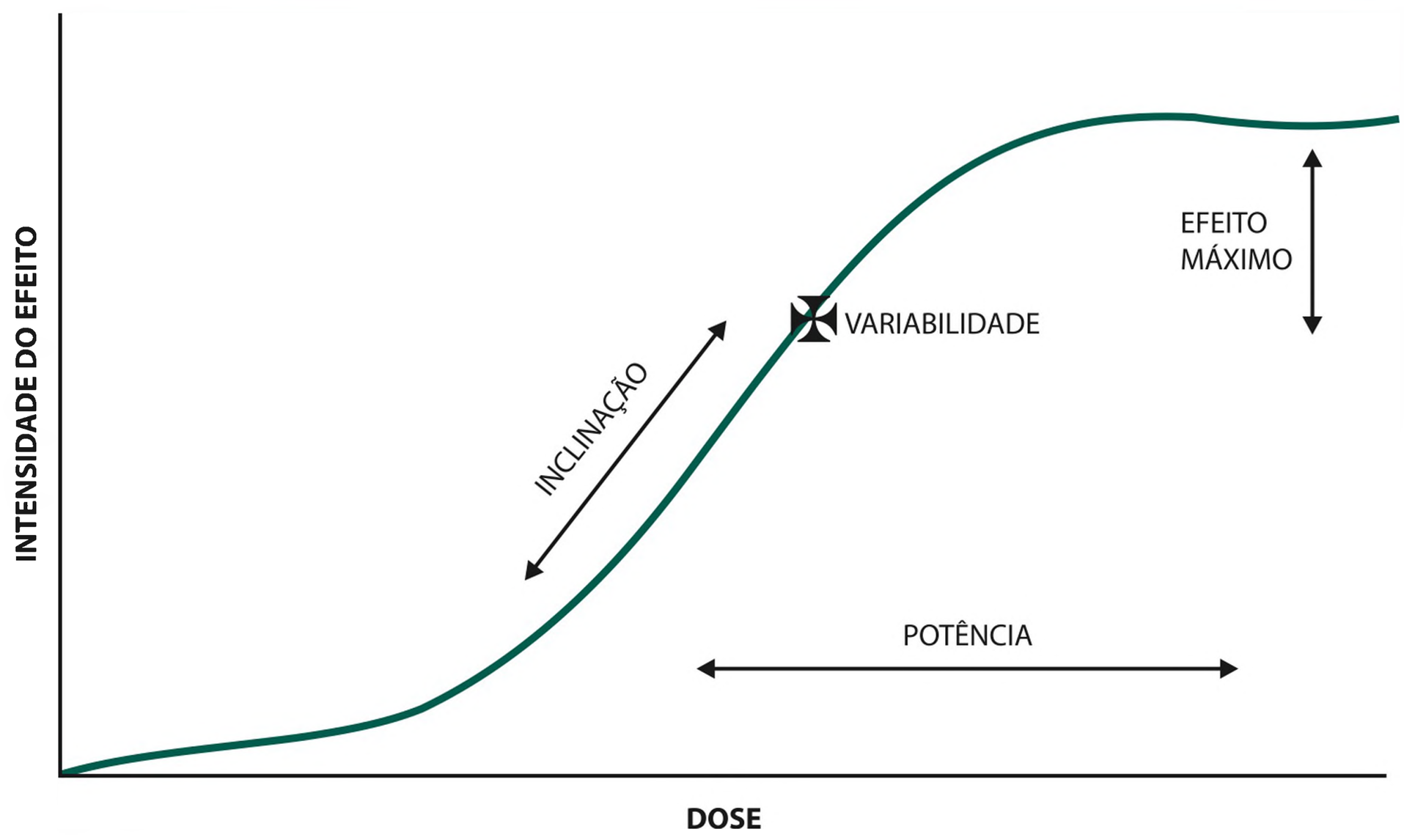


FIGURA 5.1
Parâmetros da curva dose-resposta.

relação direta entre a concentração ou dose de um fármaco e a intensidade do efeito biológico.

As curvas dose-resposta possuem propriedades básicas que quantificam a atividade do fármaco:

- Assíntota máxima ou efeito máximo: quando o fármaco ocupa todos os locais de receptores. Reflete a eficácia ou a capacidade do fármaco de produzir um efeito.
- Inclinação.
- Potência: depende de eficácia e de afinidade com receptores. É a quantidade de fármaco necessária para um determinado nível de um efeito específico. Quanto menor a dose para produzir o efeito, maior a potência do fármaco.

Indivíduos diferentes variam na amplitude de sua resposta à mesma concentração de um único fármaco, podendo haver diferenças individuais em qualquer um desses parâmetros.

A curva de concentração agonista-efeito permite estimar a resposta máxima a ser produzida pela substância, bem como a concentração ou a dose necessária para produzir 50% da resposta máxima. Esses são dois parâmetros úteis para comparar as potências de substâncias diferentes que produzem efeitos quantitativamente semelhantes (ver Fig. 5.2).

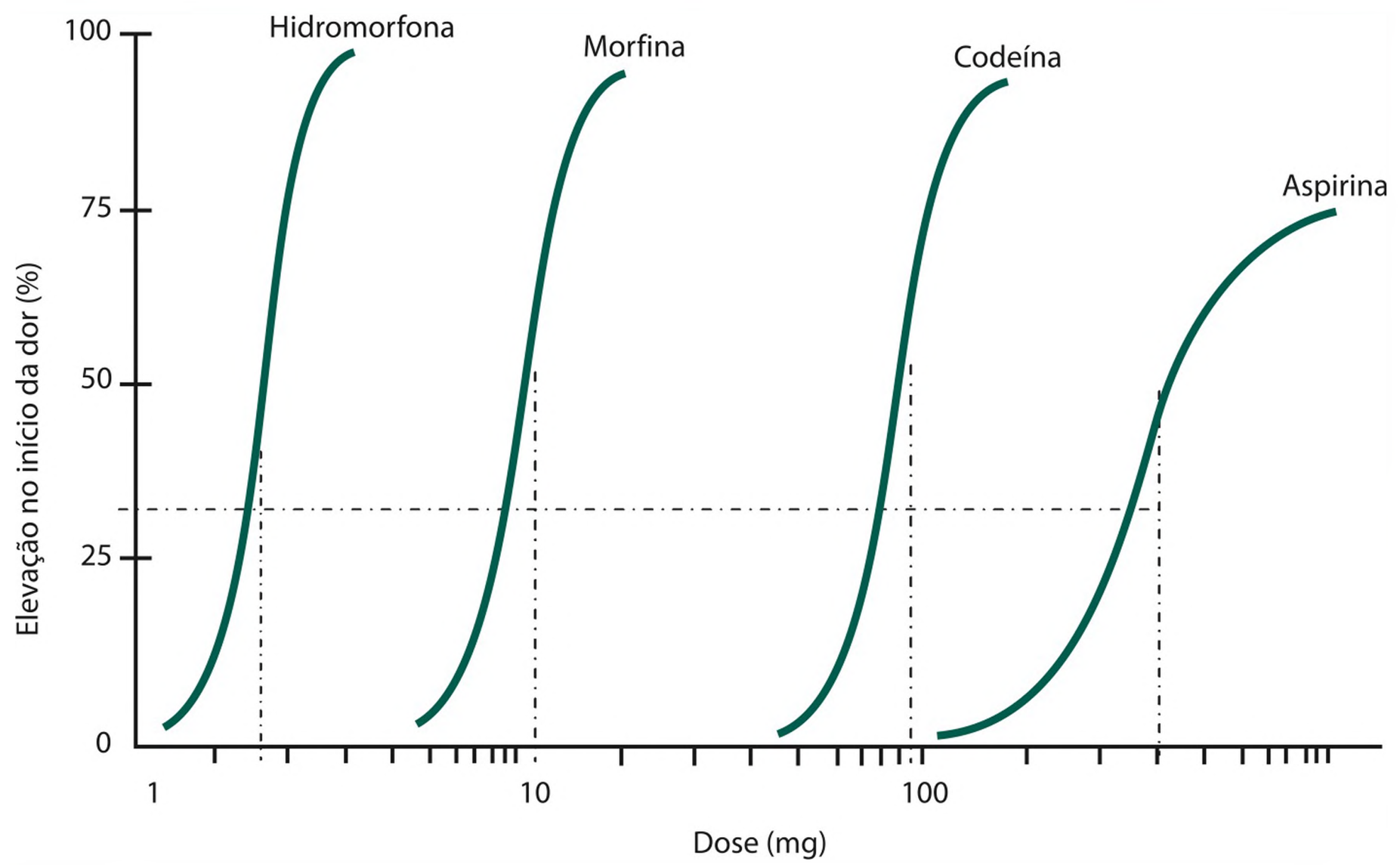


FIGURA 5.2
Ilustração das curvas dose-resposta de agentes opioides com efeitos máximos semelhantes em um parâmetro de analgesia em comparação com o efeito máximo menor e inclinação obtidos com aspirina.

A caracterização dos receptores depende da demonstração de três itens:

a) *Especificidade:* é o grau de seletividade pelo qual um conjunto de fármacos agonistas e antagonistas com estruturas químicas e propriedades farmacológicas semelhantes atuam sobre determinados sítios de ligação em células e em tecidos. Entretanto, a maioria dos fármacos não apresenta especificidade a somente um receptor, e um mesmo fármaco pode gerar múltiplos efeitos, desejados e indesejados (p. ex., neurolépticos diminuem sintomas psicóticos, mas induzem parkinsonismo).
b) *Saturabilidade:* pela capacidade baixa que depende de uma certa quantidade de receptores existentes na membrana.
c) *Reversibilidade:* relacionada à dissociação entre fármaco e receptor e à capacidade desse receptor de retornar à forma natural.

Efeito é a consequência bioquímica ou fisiológica da ligação e a presença ou não de atividade intrínseca de um fármaco nos receptores, gerando uma resposta terapêutica ou um efeito indesejado.

Atividade intrínseca ou eficácia é definida como a capacidade para gerar eventos bioquímicos intracelulares. É uma resposta farmacológica após o acoplamento, ou seja, de que a ligação do fármaco com o receptor gere os mesmos eventos intracelulares que o ligante natural daquele receptor.

Os fármacos são classificados conforme seu potencial de ligação ao receptor e de afinidade intrínseca.

Agonistas são fármacos que têm afinidade pelo receptor e têm atividade intrínseca, ou seja, induzem respostas celulares e moleculares no receptor. Esses agonistas podem apresentar eficácia máxima, sendo um **agonista completo** (Fig. 5.3A) ou podem apresentar eficácias intermediárias, sendo denominados de **agonistas parciais** (Fig. 5.3B).

Agonistas inversos: são fármacos que se ligam ao receptor e promovem uma redução do nível de ativação constitutiva desse receptor. Esse conceito deriva de pesquisa básica, que mostra que um agonista do receptor GABA-A aumenta o influxo de Cl^- em neurônios, com potencial anticonvulsivante, enquanto o agonista inverso aumenta o efluxo de Cl^-, com potencial convulsivante. Ainda não existem medicamentos desse grupo com aplicação clínica.

Antagonistas são fármacos que apresentam afinidade pelo receptor, mas não têm atividade intrínseca, ou seja, a eficácia de eventos intracelulares é igual a zero. Combinam-se com os receptores sem gerar ativação e impedem a resposta do agonista. Nesse caso, o efeito do antagonista advém do bloqueio que o fármaco faz sobre o receptor, impedindo a ligação do ligante endógeno fisiológico. Essa definição se refere a antagonistas farmacológicos. Esses antagonistas são do tipo competitivo, ou seja, o aumento de concentração de outro ligante para o mesmo receptor pode deslocar o fármaco antagonista, principalmente se ele estiver ligado de forma reversível, como no caso dos betabloqueadores (Fig. 5.3C).

Existem antagonistas irreversíveis de enzimas, como no caso dos organofosforados em relação à acetilcolinesterase e do omeprazol em relação à bomba de prótons. Existem outros tipos de antagonismos com interações do tipo químico (antiácidos interagem com ácido clorídrico); funcional ou fisiológico (adrenalina antagoniza a vasodilatação induzida em reações alérgicas agudas); ou do tipo não competitivo (a droga modifica a cascata intracelular).

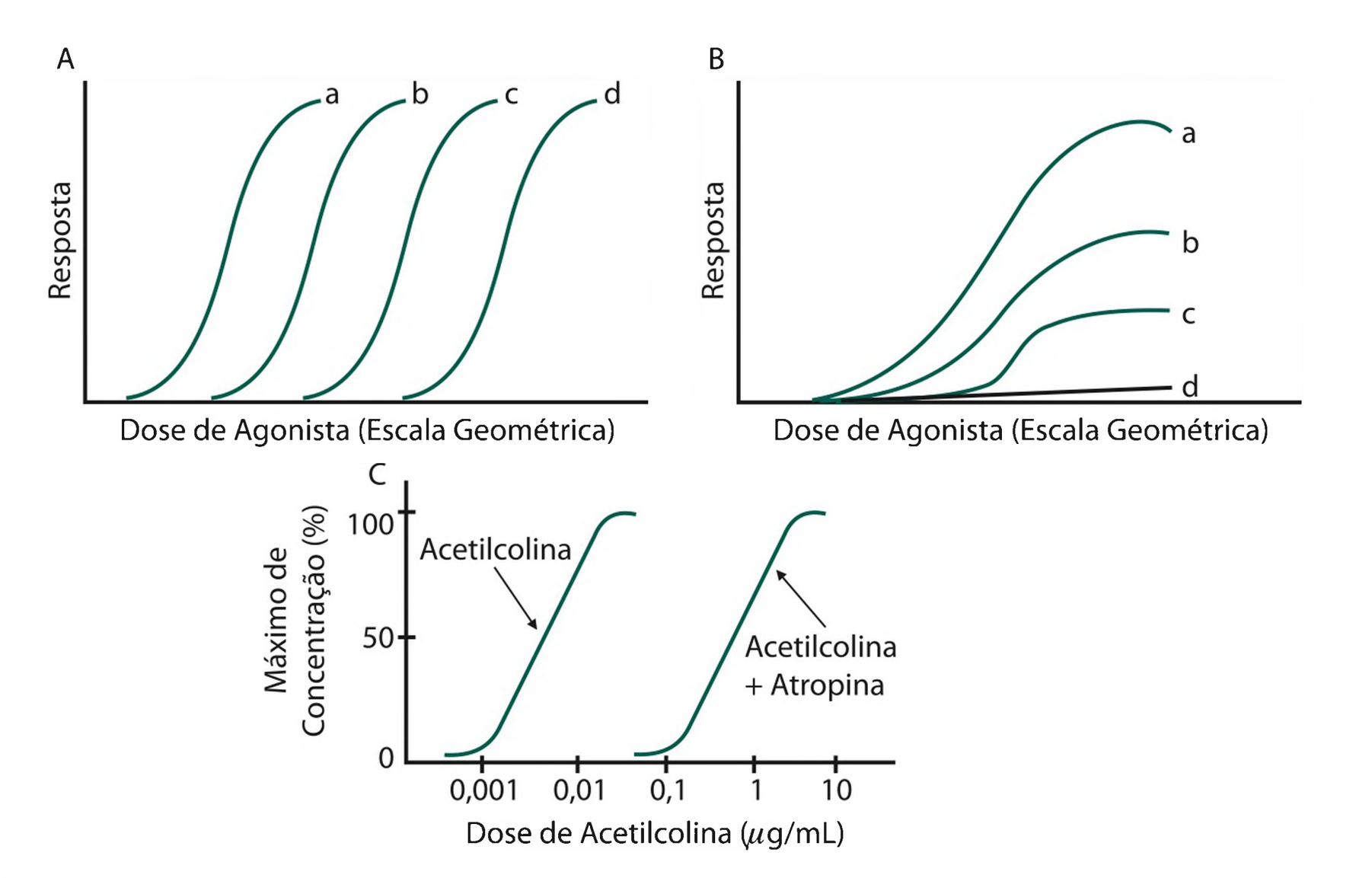


FIGURA 5.3
Representações das curvas dose-resposta de: A – diferentes agonistas completos ligados a um mesmo sistema de receptores, com o mesmo nível de efeito máximo e inclinação de retas e diferentes potências; B – diferentes agonistas parciais, com atividades intrínsecas menores do que a do agonista completo, atingindo efeitos máximos proporcionalmente menores; C – curva dose-resposta de um agonista (acetilcolina) na ausência do antagonista competitivo (atropina) ou na presença do antagonista, mostrando desvio da curva para direita, na presença do antagonista.

As respostas terapêuticas a agonistas ou a antagonistas podem ser devido a efeitos:

- Específicos ou curativos: orientados à cessação do fator causal da doença (p. ex., antibióticos)
- Sintomáticos, inespecíficos ou de suporte: alívio das manifestações da doença (p. ex., analgésicos e a maioria dos tratamentos)
- Substitutivos: o fármaco faz o papel de um componente endógeno (p. ex., insulina, tiroxina)
- Preventivos: primários e secundários (p. ex., vacinas e soros)
- Supressivos (p. ex., contraceptivos e imunodepressores)

Modificação dos efeitos das drogas pelo uso repetido:

a) **Tolerância**: é a resposta mais comum ao uso repetitivo da mesma droga e pode ser definida como a redução gradual (semanas) da resposta à droga depois de administrações repetidas, sendo necessárias doses maiores para obter os mesmos efeitos.
b) **Dessensibilização e taquifilaxia**: perda de efeito de um fármaco em período muito curto de tempo (minutos). A estimulação contínua das células pelos agonistas leva a um estado refratário ou de modulação negativa, de modo que o efeito é reduzido. Também é conhecida como tolerância rapidamente adquirida.
c) **Refratariedade**: refere-se a falhas terapêuticas.
d) **Resistência farmacológica**: expressão usada para referir a perda de eficácia de agentes antimicrobianos e antitumorais.
Os itens a) a d) podem ocorrer por alteração estrutural dos receptores e por modificação de pontos de ligação; internalização dos receptores ou relocalização no interior da célula; perda de receptores; depleção de mediadores; adaptação fisiológica; extrusão ativa do fármaco das células; aumento da degradação metabólica; regulação da síntese e da degradação do receptor; e associação a outras proteínas reguladoras.
e) **Supersensibilização**: resposta exacerbada a um fármaco e, principalmente, a neurotransmissores, cujos mecanismos são inversos aos descritos para a redução dos efeitos.

REFERÊNCIAS

Ahern CA, Kobertz WR. Chemical tools for K(+) channel biology. Biochemistry. 2009;48(3):517-26.

Brody TM, Larner J, Minnemann KP, Neu HC. Human pharmacology. 4th ed. Boston: Mosby; 2005.

Brown D, Breton S, Ausiello DA, Marshansky V. Sensing, signaling and sorting events in kidney epithelial cell physiology. Traffic. 2009;10(3):275-84.

Cooper JR, Bloom FE, Roth RH. The biochemical basis of neuropharmacology. New York: Oxford University Press; 2003.

Golan DE, David E, Tashjian AH, Armstrong EJ, Armstrong AW. Principles of pharmacology: the pathophysiologic basis of drug therapy. 2nd ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2008.

Haas M, Forbush B 3rd. The Na-K-Cl cotransporter of secretory epithelia. Annu Rev Physiol. 2000;62:515-34.

Hardmann JG, Gilman AG, Limbird LE. Goodman & Gilman: as bases farmacológicas da terapêutica. 11. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2007.

Huang CL, Yang SS, Lin SH. Mechanism of regulation of renal ion transport by WNK kinases. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2008;17(5):519-25.

Iversen L. Neurotransmitter transporters and their impact on the development of psychopharmacology. Br J Pharmacol. 2006;147 Suppl 1:S82-8.

Kenakin T. Pharmacologic analysis of drug-receptor interaction. New York: Raven; 1993.

Lang F, Capasso G, Schwab M, Waldegger S. Renal tubular transport and the genetic basis of hypertensive disease. Clin Exp Nephrol. 2005;9(2):91-9.

Pietrement C. Aquaporins in the kidney. Nephrol Ther. 2008;4(7):562-7.

Rang HP, Dale MM, Litter JM. Farmacologia. 6· ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2007.

Riddle EL, Fleckenstein AE, Hanson GR. Role of monoamine transporters in mediating psychostimulant effects. AAPS J. 2005;7(4):E847-51.

6 FARMACOCINÉTICA

Luciane Kopittke
Claudia Rhoden
Marilise Fraga de Souza
Helena M. T. Barros

A farmacocinética estuda os meios pelos quais um fármaco atinge o local de ação e mantém a concentração suficiente para atingir o objetivo terapêutico. A concentração da droga no órgão-alvo depende de o fármaco cruzar *barreiras fisiológicas* e percorrer vários caminhos no organismo após sua administração, explorando ou superando barreiras para *absorção* e sofrendo *distribuição* através do sangue e dos vasos linfáticos, ou seja, a translocação. Há mecanismos que limitam a manutenção da concentração da droga por transformação química. A *biotransformação*, ou o *metabolismo*, visa à degradação do fármaco por meio de processos enzimáticos para facilitar a *excreção*, que determina que a substância ou seus metabólitos sejam eliminados por meio dos líquidos biológicos, como a urina ou a bile.

A farmacocinética permite que se entenda o curso temporal dos efeitos importantes do fármaco para que haja efetividade clínica pela manutenção de concentrações adequadas do fármaco nos seus locais de ação. As características desse curso temporal influenciam desde a forma farmacêutica disponibilizada ao paciente até a conveniência do tratamento para ele, o que pode influenciar sua adesão ao tratamento. O conhecimento da farmacocinética permite otimizar os efeitos, além de evitar e tratar eventuais intoxicações causadas por esses agentes. O objetivo fundamental da farmacocinética clínica é o de otimizar a posologia.

A farmacocinética e seus processos auxiliam na clínica para:

- Decidir sobre a forma farmacêutica e a via de administração a serem usadas
- Individualizar os intervalos entre doses, inclusive entre hepatopatas e nefropatas
- Monitorar os medicamentos com janela terapêutica estreita
- Indicar dosagens plasmáticas do fármaco
- Diminuir o risco de efeitos adversos e de intoxicação
- Diminuir interações medicamentosas indesejadas
- Maximizar a resposta farmacológica dos fármacos
- Individualizar a posologia para cada paciente

CINÉTICA DOS FÁRMACOS E BARREIRAS FISIOLÓGICAS:

Para que um fármaco atinja o seu alvo terapêutico, ele deve ser capaz de transpor membranas lipoproteicas. As características físico-químicas do fármaco influenciam seu *deslocamento por difusão* pelo componente hidrofóbico da membrana. Moléculas pequenas e não polares, com característica lipofílica, cruzam com facilidade.

A difusão ocorre até que a concentração de uma susbtância se torne igual nos dois lados de uma membrana, e sua velocidade depende do gradiente de concentração (diferença de concentração) e da área e da permeabilidade da membrana, contrapostos pela espessura da membrana. É estabelecido um processo de equilíbrio de concentrações. Drogas que sejam iônicas ou que sofram influência do pH do meio e que determinem uma carga na molécula terão mudanças na via de difusão. Por exemplo, a droga que tem pkA = 4, mesmo sendo ácida, fica com a maioria das moléculas protonadas no pH do estômago, cruza a mucosa gástrica e, ao chegar no sangue, onde o pH = 7, rapidamente fica desprotonada, o que impede que retorne ao ambiente gástrico; a absorção da substância, nesse caso, é favorecida.

Pode haver difusão através de poros formados por proteínas (aquaporinas) que atravessam os lipídeos. Fármacos com moléculas maiores e polares dependem de proteínas transmembrana, como as *transportadoras de ânions orgânicos* e as *transportadoras de cátions orgânicos*, que permitem o transporte facilitado, independentemente de energia. Menos frequente é o acesso ao espaço intracelular através de transporte ativo, dependente de energia, que ocorre por *endocitose* ou *pinocitose*, quando um fármaco ligado a um componente da membrana é envolvido pela membrana celular e o invólucro é internalizado, carreando consigo o fármaco.

Barreiras: certos órgãos e sistemas podem estar isolados por barreiras, compostas por várias membranas celulares. A *barreira sangue-cérebro* depende de componentes morfológicos – células endoteliais capilares e células gliais pericapilares – e isola o sistema nervoso usando *tight junctions* especializadas no plexo coroide e que previnem a difusão passiva da circulação sistêmica para as células nervosas e gliais. A barreira sangue-cérebro tem componentes funcionais que envolvem transportadores para efluxo de drogas: P-glicoproteína e o polipeptídeo transportador de ânions orgânicos. Esses exportadores limitam o acesso da droga aos tecidos que expressam essas enzimas. Substâncias hidrofílicas, não captadas por sistemas de transporte ativo ou passivo, não atingem concentrações adequadas no sistema nervoso e necessitam ser utilizadas por via intratecal, quando do tratamento de meningites bacterianas ou em processos carcinomatosos. Faz-se necessário comentar que, em recém-nascidos ou em patologias que "lesionam" a barreira sangue-cérebro, pode haver um risco temporário na presença de susbtâncias que normalmente não cruzariam essa barreira.

O caráter lipofílico e a constante ionização de um fármaco são características físico-químicas interligadas, das quais depende a velocidade e a extensão de absorção, e são condicionadas por vários fatores fisiológicos, entre os quais o pH do meio, o que apoia a hipótese da "partição segundo o pH". Essa hipótese fundamenta-se em vários pressupostos relacionados às moléculas de fármacos:

- Fármacos são ácidos ou bases fracas
- Atravessam as barreiras lipídicas por difusão passiva
- Devem apresentar algum caráter lipofílico que lhes permita a solubilidade na membrana lipídica; somente a fração não ionizada é lipossolúvel
- O grau de ionização depende do pH do meio sendo, consequentemente, diferente em cada compartimento

Pela presença das várias membranas, considera-se o organismo como uma série de compartimentos ativamente interconectados, no interior dos quais a concentração de fármacos permanece uniforme. É pelo movimento entre os compartimentos, considerando as barreiras de difusão lipofílicas, que será determinado onde e por quanto tempo o fármaco permanecerá no organismo após sua administração. As características estruturais de um fármaco, sua característica hidrófilo-lipófilo e a sua capacidade de ionização refletem-se na propriedade de difusão passiva da molécula por meio de um sistema multicompartimental, caracterizado pela variação descontínua de pH. Essas características devem ser compatíveis com a natureza das membranas lipídicas, que devem ser transpostas pelo fármaco.

Os modelos compartimentais
Um compartimento não é uma região anatômica ou fisiológica real, é um tecido ou um grupo de tecidos que possuem fluxo sanguíneo e afinidade pelo fármaco similares.

- Fármacos movem-se para dentro e para fora do compartimento.
- O emprego de modelos compartimentais geralmente leva à suposição de que os processos estudados se desenvolvem segundo a cinética de 1ª ordem.

Cinética de 1ª ordem: a velocidade na qual se produz um processo é proporcional à quantidade ou à concentração do fármaco existente no compartimento na qual se desenvolve. Os modelos compartimentais consistem em um ou mais compartimentos periféricos conectados a um compartimento central, que é o plasma e os tecidos altamente perfundidos, como rins e fígado.

Modelo aberto de um compartimento
Representa fármacos que, após a administração, se distribuem pela via circulatória para todos os tecidos e se equilibram rapidamente em todo o organismo.
Administração: *bolus* endovenoso (toda a dose do fármaco entra imediatamente no organismo).

Modelos multicompartimentais
- Necessários para explicar que, após uma rápida administração endovenosa, a curva concentração de fármaco x t não declina linearmente como uma única velocidade de 1ª ordem.
- O fármaco se distribui em várias velocidades dentro de diferentes grupos de tecidos.
- *Compartimento central*: tecidos com elevado fluxo sanguíneo equilibram-se ao compartimento plasmático mais sangue.
- Enquanto a distribuição inicial do fármaco é iniciada, o fármaco é liberado para um ou mais compartimentos periféricos em grupos de tecidos com maior fluxo sanguíneo.
- Após o equilíbrio do fármaco nesses tecidos periféricos, a curva reflete, então, eliminação de 1ª ordem.
- É um processo de 1ª ordem.
- A curva de concentração de fármaco x t é o somatório de vários processos de 1ª ordem.

Modelo de dois compartimentos
Fármaco → organismo
O nível sanguíneo cai de maneira bifásica:

- A rápida queda inicial é igual à distribuição do fármaco do compartimento central para o periférico (a eliminação começa quando o fármaco é introduzido no organismo).
- Após, ocorre um "equilíbrio" de distribuição central e periférico, pois o fármaco nos compartimentos se aproxima de um valor constante.

Modelos não compartimentais

- São úteis para prever o comportamento de determinado fármaco no homem a partir de dados experimentais.
- Só são usados para pesquisa de novos fármacos.

ABSORÇÃO

É definida como a passagem do fármaco do seu local de administração até a corrente sanguínea.

Biodisponibilidade ou fração absorvida é a quantidade da dose do fármaco que atinge a corrente sanguínea. Biodisponibilidade absoluta corresponde à fração da dose administrada do fármaco efetivamente absorvida. É estimada estabelecendo-se a relação entre a área sob a curva (ASC) obtida após administração do medicamento-teste por via extravascular (oral, subcutânea, intramuscular, etc.) e a ASC obtida após administração do mesmo medicamento de referência por via endovenosa. Os fatores que influenciam a biodisponibilidade são farmacêuticos, fisiológicos e genéticos.

A velocidade de absorção determina o tempo necessário para o início do efeito (**latência**) e para o pico de concentração máxima do fármaco (**$C_{máx}$**). $C_{máx}$ é um parâmetro útil para tratamentos agudos ou no início de um novo tratamento, tornando-se diferenciado nos tratamentos continuados, ou seja, para uma mesma droga, pode-se ter dois destes valores: $C1_{máx}$, referente à primeira dose, e Cinf Max referente às doses subsequentes. A relação entre eles depende do intervalo das doses e da meia-vida da droga. O ideal é manter essa relação = 1 para evitar acúmulo da droga no organismo.

Os fatores que aumentam a absorção podem ser ligados:

a) à via de administração do fármaco, como grande área da superfície de absorção; ao aumento da circulação sanguínea no local de administração do fármaco;
b) ao fármaco, como aqueles em soluções aquosas ou aqueles que têm rápida dissolução;
c) ao indivíduo; e
d) à formulação farmacêutica.

Alguns conceitos importantes:

Concentração plasmática máxima ($C_{máx}$): representa a maior concentração sanguínea alcançada pelo fármaco após administração oral. É diretamente proporcional à absorção e depende da extensão e da velocidade de absorção e de eliminação. Para efeito terapêutico ótimo e seguro, esse parâmetro deve estar situado na curva de concentração sanguínea x tempo entre a CME (concentração máxima efetiva) e a CMT (concentração máxima total).

Tempo para alcançar a concentração máxima no plasma ($T_{máx}$): está relacionado à velocidade de absorção do fármaco. Pode ser usada como simples medida da velocidade de absorção. É alcançado quando a velocidade de entrada do fármaco na circulação é excedi-

da pelas velocidades de eliminação e de distribuição, mas a absorção não pode ainda ser considerada completa nesse estágio.

Área sob a curva (ASC) – da curva de concentração plasmática **em relação ao** tempo: representa a quantidade total de fármaco absorvido; para fármacos com administração crônica, é um parâmetro mais crítico do que a velocidade de absorção; é expressa em quantidade/volume x tempo (mg/mL x h). A ASC é proporcional à quantidade de fármaco que entra na circulação sistêmica e independe da velocidade. Matematicamente é obtida pelo método trapezoidal.

Bioequivalência e biodisponibilidade

Consistem na avaliação das características quantitativas e cinéticas de um medicamento administrado a um organismo, excluindo a utilização de estudos *in vitro*. Os atuais estudos de biodisponibilidade objetivam:

- Realizar estudos de bioequivalência;
- Avaliar medicamentos que contêm novas substâncias ativas em terapêutica;
- Avaliar novas formulações contendo substâncias ativas já conhecidas;
- Determinar alterações no perfil de absorção causadas por formas farmacêuticas de liberação controlada;
- Avaliar medicamento com vários fármacos;
- Avaliar mudanças na configuração (cis ou trans) e
- Orientar mudanças de posologia ou de esquema terapêutico.

Para melhor avaliar a biodisponibilidade de um fármaco, é necessário medir seus níveis sanguíneos no indivíduo. Com a administração endovenosa, temos 100% de biodisponibilidade de um fármaco. Uma vez obtidos dados dos teores dos fármacos na circulação, traça-se a curva de concentração sanguínea x tempo. Os três parâmetros que devem ser semelhantes entre dois fármacos ou entre o mesmo fármaco administrado de forma EV e por outra via e que descrevem essa curva são $C_{máx}$, $T_{máx}$ e ASC.

Os medicamentos *genéricos* devem demonstrar comportamento de biodisponibilidade suficientemente semelhante ao do produto patenteado para poder substituí-lo, ou seja, devem ser bioequivalentes. Dessa forma, fica aceito que a preparação genérica tem igual efetividade que a preparação-padrão, visto que demonstra equivalência para atingir os níveis sanguíneos necessários para o efeito terapêutico.

Equivalente farmacêutico (bioequivalência): mesma substância ativa, na mesma quantidade e na mesma forma farmacêutica.

Os estudos de bioequivalência visam a garantir ao paciente a equivalência terapêutica entre os diferentes medicamentos comercializados como **genéricos** e o medicamento patenteado. Outras alternativas farmacêuticas envolvem a mesma substância ativa ou precursor em igual ou diferente quantidade ou forma farmacêutica, definindo os medicamentos **similares**.

DISTRIBUIÇÃO DE FÁRMACOS NO ORGANISMO

Distribuição é a transferência reversível do fármaco de um local a outro dentro do organismo (Fig. 6.1).

O volume de distribuição refere-se ao volume líquido para onde o fármaco é capaz de distribuir-se e descreve a extensão da distribuição da substância ativa além do plasma. O volume aparente de distribuição (**Vd**) descreve a relação entre a quantidade de fármaco em todo o organismo e a quantidade existente no plasma; ou é o volume no qual o fármaco deve dissolver-se para que sua concentração fique igual à do plasma. Quando o Vd é pequeno, a captação pelos tecidos é limitada; e se o Vd é grande, há ampla distribuição para os tecidos. Baixa polaridade e alto peso molecular diminuem o volume de distribuição. Como muitos fármacos são lipofílicos, a captação tecidual é extensa e grandes volumes de distribuição são comuns. O Vd é importante para determinação de doses e de intervalo entre elas.

Os volumes de distribuição para alguns fármacos, em comparação com o volume dos compartimentos líquidos dos organismos, mostram que substâncias com Vd entre 0,05 a 0,2 L/kg ficam restritas ao plasma (p. ex., heparina, insulina, varfarina e sulfametoxazol); os com Vd entre 0,2 a 0,7 L/kg atingem o líquido extracelular (p. ex., teofilina e tubocurarina); e os com Vd acima de 0,8 L/kg vão penetrando em diferentes compartimentos (p. ex., etanol = 0,54 L/kg; diazepam = 1,1 L/kg; morfina = 3,3 L/kg; digoxina = 3,3 L/kg; imipramina = 18 L/kg).

Fármacos que têm fácil passagem através da membrana endotelial terão volume de distribuição dependente da taxa de perfusão. Assim, os fármacos distribuem-se mais rapidamente em tecidos altamente perfundidos, como o pulmão.

A ligação às proteínas plasmáticas, em especial à albumina, para fármacos ácidos, e à glicoproteína ácida, para fármacos com características básicas, diminui a distribuição dos fármacos.

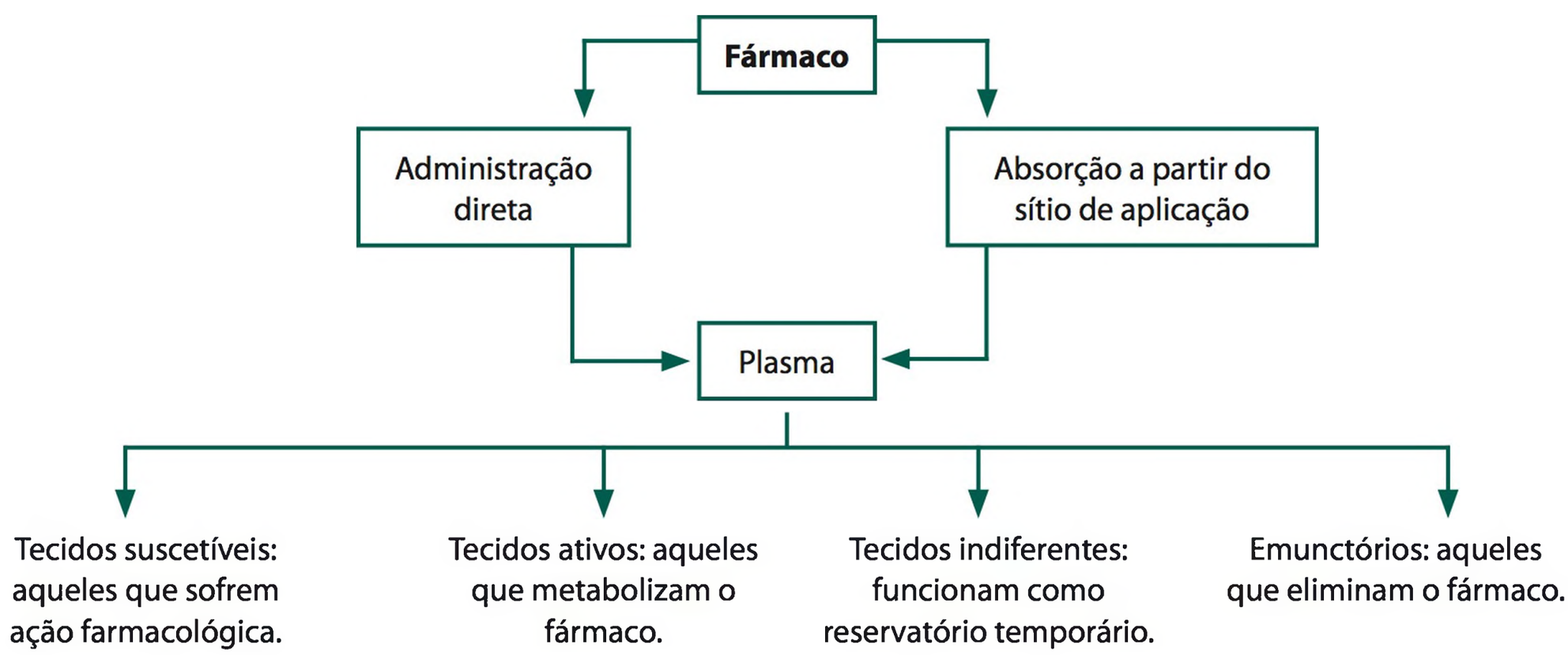


FIGURA 6.1
Distribuição dos fármacos.

O complexo fármaco-proteína age como um reservatório temporário na corrente sanguínea, retardando a chegada de fármacos aos órgãos-alvo e aos sítios de eliminação. Quando a ligação com proteínas plasmáticas é forte (fármaco livre menor do que 0,1%), ela pode diminuir a intensidade da ação de uma dose por diminuir a concentração máxima que chega ao receptor, alterando sua resposta clínica, assim como a diminuição da intensidade de ligação aumenta a fração livre e aumenta a intensidade de ação do fármaco. À medida que a concentração do fármaco aumenta, aumenta a forma livre, pois a capacidade de ligação do fármaco no sítio de ação pode estar saturada.

Pode haver diminuição do teor da ligação com proteínas plasmáticas nos casos de hipoalbuminemia por cirrose, de síndrome nefrótica, de desnutrição grave, de uremia, de hemodiluição na gestação e, nos idosos, pela menor capacidade de produção de proteínas.

ELIMINAÇÃO DE FÁRMACOS

Os principais processos de eliminação são:

- Biotransformação hepática
- Excreção renal

Excluindo-se o pulmão, os órgãos excretores eliminam os compostos polarizados (hidrossolúveis) mais facilmente do que as substâncias com alta lipossolubilidade.

Fármacos lipossolúveis só são eliminados após serem biotransformados em compostos mais polarizados ou hidrossolúveis.

O conceito de meia-vida de um fármaco ($t_{1/2}$) representa o tempo gasto para que a concentração plasmática ou a quantidade original do fármaco no organismo se reduza à metade. A cada intervalo de tempo correspondente a uma meia-vida a concentração decresce em 50% do valor que tinha no início do período.
A caracterização de um evento pela $t_{1/2}$ permite uma estimativa da rapidez com que o processo ocorre originando dados para interpretação dos efeitos terapêuticos ou tóxicos, da duração e do regime posológico adequado.
O conhecimento da $t_{1/2}$ é importante para alcançar a concentração plasmática de equilíbrio (C_{ss}) após doses repetidas em intervalos que representam a meia-vida. A C_{ss} é obtida após 4 a 6 meias-vidas do fármaco.

Biotransformação de fármacos

A biotransformação de fármacos é o mecanismo pelo qual o organismo se desfaz de compostos estranhos e de fármacos (xenobióticos). Ela carrega eletricamente o fármaco para que este, ao passar pelos túbulos renais, não seja reabsorvido, além de torná-lo polar, ou seja, hidrossolúvel, e capaz de ser excretado.

Reações mais comuns da biotransformação são oxidação, redução, desalquilação, desaminação, hidrólise, conjugação ou acetilação. A mesma substân-

cia ativa pode sofrer vários processos de biotransformação para ser eliminada. As reações de oxidação, de redução, de desalquilação, de desaminação e de hidrólise – reações de Fase I – são quase sempre seguidas de uma reação de conjugação ou de acetilação, que são as reações de Fase II.

O fígado é geralmente o sítio da biotransformação, porém ela também pode ocorrer nos rins, na pele, nos pulmões, no sangue e no trato gastrintestinal.

Várias dessas reações ocorrem no retículo endoplasmático do fígado e de alguns outros tecidos. Em estudos laboratoriais, a homogeneização desses tecidos rompe o retículo endoplasmático e formam-se pequenas vesículas (microssomos). Nesse sentido, a biotransformação de fármacos pode ser classificada em: **microssomal** e **não microssomal**. **Enzimas microssomais** são responsáveis pela oxidação e pela redução dos fármacos. Um exemplo bem conhecido é o da superfamília de enzimas do citocromo P450. O único aspecto estrutural comum do grupo de diversos xenobióticos oxidados pelo P450 é a sua grande lipossolubilidade. As enzimas microssomais em geral pertencem ao grupo das heme-proteínas do grupo do citocromo P450, denominadas de CYP, e sua nomenclatura é seguida por um conjunto de números (1, 2, 3) e letra. Na Tabela 6.1 apresentamos exemplos representativos.

As **enzimas não microssomais** oxidam aminas primárias, aldeídos ou cetonas e esterases solúveis presentes no plasma, as quais catalisam reações hidrolíticas (p. ex., diaminoxidase [DAO] ou monoaminoxidase [MAO]).

A biotransformação de alguns fármacos pode ser influenciada conforme a via de administração. Fármacos administrados por via oral, que alcançam a circulação sistêmica pelo sistema porta-hepático, podem ser rapidamente metabolizados, e pouca concentração plasmática da droga é encontrada. Esse processo é denominado metabolismo de primeira passagem. Por exemplo, a totalidade de uma dose de fármaco administrado via oral no processo de absorção é exposta ao fígado pelo mecanismo de primeira passagem, e, se o fármaco sofre uma elevada depuração (é rapidamente metabolizado pelo fígado), uma fração substancial pode ser extraída do sangue portal e biotransformada antes mesmo de alcançar a via sistêmica. Como exemplo, o metabolismo de primeira passagem pode ocasionar uma perda significativa na biodisponibilidade de medicamentos como aspirina, metoprolol, morfina, propranolol, salbutamol, lidocaína e verapamil. Desse modo, a dose usada oralmente é bem mais elevada do que se fosse utilizada por uma via que contornasse o sistema hepático.

É importante lembrar que a capacidade de biotransformação de os fármacos pode ser alterada por diversos fatores:

- Fatores fisiológicos: idade, gestação e sexo
- Fatores patológicos: cirrose, hepatite, insuficiência cardíaca, desnutrição, alcoolismo
- Fatores genéticos: polimorfismo, determinando metabolizações lentas e metabolizações rápidas
- Fatores ambientais: exposição a poluentes
- Uso concomitante de outros fármacos que proporcionem a ocorrência de indução ou de inibição enzimática

TABELA 6.1
Enzimas microssomais

CYP 2C19	Amitriptilina Citalopram Diazepam Imipramina Omeprazol Carbamazepina Rifampicina Fluoxetina Fluvoxamina Cimetidina Cetoconazol Omeprazol	CYP 1A2	Amitriptilina Imipramina Propanolol Varfarina Teofilina Cafeína Fluvoxamina Omeprazol Fenobarbital Tabaco Suco de pomelo Quinolona
CYP 2C9	Anti-inflamatórios Varfarina Fenobarbital Rifampicina Ibuprofeno Fluconazol Cetoconazol Metronidazol Itraconazol Fluoxetina Ritonavir	CYP 2E1	Acetaminofeno Etanol Dissulfiram
		CYP 2D6	Nicotina e cotinina, codeína, S-metoprolol
		CYP 3A4	Carbamazepina Haloperidol HIV Inibidores de protease Ciclosporina Buspirona Suco de pomelo Itraconazol Cetoconazol Ritonavir Carbamazepina

Indução enzimática

Os fármacos induzem a síntese de proteínas do citocromo P450 e aumentam a velocidade de biotransformação. Exemplos: etanol (CYP 2E1) e rifampicina, carbamazepina, benzopirenos (todos CYP 1A1), ocasionando redução da disponibilidade do próprio fármaco ou de outro que esteja sendo administrado pela mesma via. A indução pode acarretar perda de atividade do fármaco ou aumento da toxicidade de fármacos cujos metabólitos sejam ativos, por aumento da concentração de metabólito, no caso, por exemplo, paracetamol.

Inibição enzimática

A inibição de enzimas que participam da biotransformação resulta em aumento da concentração de fármaco, acarretando efeitos farmacológicos prolongados e maior incidência da toxicidade do fármaco, principalmente em administração crônica. Exemplos: quinidina (compete pelo sítio ativo do CYP2D6 sem ser seu substrato); produtos de oxidação de dietilcarbamazina

(CYP 2E1); gestodeno, cimetidina e cetoconazol, ligam-se covalentemente à enzima e inibem as reações oxidativas, pois formam um complexo muito forte com o ferro hênico do CYP3A4.

Excreção de fármacos

Excreção é a passagem dos fármacos da circulação sanguínea para o meio externo. As leis gerais de passagem por membranas vistas nos tópicos sobre absorção e distribuição são empregadas ao inverso. Os órgãos de excreção são os rins, o pulmão (substâncias voláteis), o suor, as glândulas lacrimais, as glândulas salivares, o leite materno e o tubo digestivo (fezes e secreção biliar).

Pela via biliar são excretados os fármacos com alto peso molecular, muito polares, e os ativamente englobados em micelas de sais biliares, colesterol e fosfolipídeos. Exemplos de excreção biliar: morfina, etinilestradiol, rifampicina, indometacina, diazepam, digitoxina.

Pelos pulmões são excretados os gases e os vapores (p. ex., anestésicos), por isso, a função pulmonar do paciente deve ser observada na escolha do fármaco.

Excreção renal

A excreção renal se dá por filtração glomerular, secreção tubular ativa ou menor reabsorção tubular passiva. Mais frequentemente o fármaco é filtrado ou secretado para a luz tubular e é eliminado com a urina ou reabsorvido ativa ou passivamente pelo epitélio tubular. Em crianças recém-nascidas, aproximadamente 30 a 40% da filtração glomerular e do fluxo plasmático renal estão diminuídos. A aproximação à porcentagem dos adultos somente ocorre por volta dos 3 meses de idade.

O parâmetro mais importante é o *clearance* (depuração renal)
Indica o volume de plasma que contém a quantidade de droga removida pelos rins na unidade de tempo, ou seja, indica a remoção completa de determinada substância de um volume específico de sangue na unidade de tempo. É a taxa de eliminação por todas as vias, normalizada para a concentração de um fármaco (C) em um líquido biológico.

Filtração glomerular: para moléculas com peso abaixo de 20.000 e não ligadas às proteínas plasmáticas. A filtração glomerular é dependente do fluxo plasmático renal.

Secreção tubular ativa: apresenta alta velocidade e eficiência e pode ser saturável. Ocorre mesmo quando há ligação a proteínas plasmáticas e é um transporte mediado por carreadores específicos para ácidos (p. ex., furosemida, indometacina, metotrexato, probenecida, tiazídicos, ácido úrico, probenecida e penicilina) ou para bases (p. ex., amilorida, morfina, petidina, quinino, triantereno, histamina, cimetidina e trimetoprima).

Reabsorção tubular: nas formas não ionizadas (lipossolúveis), a reabsorção tubular ocorre por difusão passiva no nível dos túbulos proximal e distal, e os fármacos polares com permeabilidade tubular baixa se concentram nos túbulos à medida que a água é reabsorvida (p. ex., digoxina e aminoglicosídeos). Nesse sentido, o efeito do aprisionamento iônico também favorece a não reabsorção e o aumento de eliminação de fármacos. Uma base é facilmente excretada em urina de pH baixo, e ácidos orgânicos fracos têm excreção acelerada se houver alcalinização da urina. Em ambas as condições, os fármacos são convertidos na forma ionizada não livremente difusível.

REFERÊNCIAS

Almeida JRC. Farmacêuticos em oncologia: uma nova realidade. São Paulo: Atheneu; 2004.

Birkett DJ. Pharmacokinetics made easy 11 designing dose regimens. Aust Prescr. 1996;19:76-8.

Birkett DJ. Pharmacokinetics made easy 9: non-linear pharmacokinetics. Aust Prescr. 1994;17:36-8.

Birkett DJ. Therapeutic drug monitoring. Aust Prescr. 1997;20:9-11.

Brasil. Agência Nacional de vigilância Sanitária. Lista das DCBs 2004 para substâncias farmacêuticas [Internet]. Brasília (DF): Author; 2004 [capturado 2009 Feb 26]. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/legis/resol/2005/rdc/111_05rdc.pdf

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência. Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Formulário terapêutico nacional 2008: Rename 2006 [Internet]. Brasília (DF): Author, 2008 [capturado 2009 Feb. 26]. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/FTN.pdf

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Relação nacional de medicamentos essenciais: Rename. Brasília (DF): Author; 2008.

Cajaraville G, Carreras MJ, Massó J, Tamés *MJ*. . Oncología. In: Bonal Falgas J, Domínguez-Gil Hurlé A, Gamundi Planas MC, Napal Lecumberri V, Valverde Molina E. Farmacia hospitalaria: planificación, organización, gestión y funciones. 3. ed. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH); 2002. p. 1171-226.

Calabresi P, Chabner BA. Chemotherapy of neoplastic diseases. In: Hardman JG, Limbird LE, Gilman AG, editors. Goodman & Gilman´s the pharmacological basis of therapeutics. 10th ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 1381-459.

Di Paolo A. Liposomal anticancer therapy: pharmacokinetic and clinical aspects. J Chemother. 2004;16 Suppl 4:90-3.

Fleischhack G, Jaehde U, Bode U. Pharmacokinetics following intraventricular administration of chemotherapy in patients with neoplastic meningitis. Clin Pharmacokinet. 2005;44(1):1-31.

Fuchs FD, Wannmacher L. Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004.

Goodman GA. Pharmacokinetics: the dynamics of drug absorption, distribution, and elimination. In: Hardman JG, Limbird LE, Gilman AG, editors. Goodman & Gilman´s the pharmacological basis of therapeutics. 10th ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 3-29.

Groninger E, Proost JH, de Graaf SS. Pharmacokinetic studies in children with cancer. Crit Rev Oncol Hematol. 2004;52(3):173-97.

Korolkovas A. Dicionário Terapêutico Guanabara. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan; 1995.

La Rotonda MI, Cappello B, Grimaldi M, Silipo C, Vittoria A. Analisi correlativa fra bilancio idrofilo-lipofilo, coefficiente di diffusione e concentrazione idrogenionica in una serie di farmaci antiinfiammatori non steroidei. Farmaco. 1988;43(5):439-55.

Lichtman SM, Villani G. Chemoterapy in the elderly: pharmacologic considerations. Cancer Control. 2000;7(6):548-56.

Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ. Farmacologia. 6. ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2008.

Reynolds JEF, ed. Martindale: the extra pharmacopeia. 28th ed. London: Pharmaceutical Press; 1982.

Tatro DS, ed. Drug interaction facts. St. Louis: Facts and Comparisons; 1992.

Wannmacher L. Fármacos utilizados em neoplasia. In: Escola Nacional de Saúde Pública. Núcleo de Assistência Farmacêutica. Fundamentos farmacológicos-clínicos dos medicamentos de uso corrente: 2002. Rio de Janeiro: Author; 2002.

7

REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

Helena M. T. Barros
Rosane Bossle Bernardi
Maurício Schüler Nin
Luciana Rizzieri Figueiró
Denise Conceição Mesquita Dantas

Iatrogenia se refere a doenças ou a problemas desencadeados pelo emprego criterioso ou não de medicamentos ou de outros procedimentos terapêuticos ou de diagnósticos em geral. Também são conhecidos como efeitos indesejáveis.

A reação adversa a medicamento (RAM), também conhecida como efeito indesejável ou doença iatrogênica, é um evento nocivo, não intencional, que ocorre com doses de fármacos normalmente prescritas aos pacientes para profilaxia, diagnóstico, terapia ou modificação de funções fisiológicas, segundo definição da Organização Mundial de Saúde (OMS). A sobredose (*overdose*) intencional ou deliberada e o abuso de drogas são excluídos desse conceito.

As reações adversas a medicamentos, contudo, podem ser relacionadas com uma série de fatores extrafarmacológicos: características genéticas do indivíduo, que determinam seus receptores e seu metabolismo; presença de outras doenças; quantidade de exposição ao sol; flora gastrintestinal alterada ou não; regularidade de exercícios físicos ou sedentarismo; entre outros fatores que podem influenciar a resposta farmacológica e os efeitos adversos.

As RAMs podem ser consideradas um dos principais fatores associados à morbidade e à mortalidade nos serviços de saúde. Em 1998, foram apontadas como a quarta causa mais frequente de morte nos Estados Unidos, depois do infarto do miocárdio, do câncer e de acidentes vasculares cerebrais. No ano de 1999, ocorreram mais de 100 mil mortes de pacientes hospitalizados por causas relacionadas ao uso de medicamentos, sendo que 70% estavam relacionadas a práticas inadequadas dos profissionais de saúde, tais como erros de medicação, em 10% dos casos, e reações adversas induzidas por fármacos, em 15%. Os serviços adequados para tratar RAMs sobrecarregam os gastos com saúde. Alguns países gastam até 20% do orçamento de seus hospitais para lidar com as complicações decorrentes do uso de medicamentos. Há um aumento de duas vezes no tempo e no custo médio de internação de pacientes vítimas de eventos adversos relacionados ao uso de medicamentos, quando se compara ao grupo-controle, e um aumento de três vezes no que se refere às taxas de mortalidade. Em ambiente ambulatorial, o custo associado ao gerenciamento de morbidade e de mortalidade decorrentes de medicamentos

representou um gasto anual de US$76,6 bilhões ao governo norte-americano, superando o custo total associado às doenças cardiovasculares ou à diabete. Deve-se recordar que, em idosos, a prevalência de reações adversas é maior; as reações são mais graves; 5 a 10% das hospitalizações em idosos se devem a efeitos adversos e, para cada dólar gasto em compra de medicamento, são necessários 1,33 dólar para tratar morbidade ou mortalidade por efeitos adversos (ver Cap. 11).

PROGRAMA DE MONITORAÇÃO DE REAÇÕES ADVERSAS

As informações coletadas durante a fase de pré-comercialização do desenvolvimento do medicamento são, inevitavelmente, incompletas em relação a possíveis RAMs. Para detectar RAM cuja incidência seja de 1:10.000 indivíduos expostos, pelo menos 30 mil pessoas precisam ser tratadas com o medicamento. As informações sobre reações adversas raras, porém graves, sobre toxicidade crônica, sobre o uso em grupos especiais (como crianças, idosos ou mulheres grávidas) ou sobre interações medicamentosas são, frequentemente, incompletas ou não estão disponíveis.

A monitoração do uso de medicamentos, portanto, é de excepcional valor como ferramenta para detectar RAMs. Essa monitoração ajuda a garantir aos pacientes produtos seguros e eficazes e é feita a partir de estudos pré-clínicos, de estudos clínicos pré e pós-*marketing*, de relatos espontâneos sobre efeitos adversos, de estudos epidemiológicos e de dados coletados de prescrições e de estatísticas rotineiras.

Os profissionais da saúde e as pessoas qualificadas das companhias farmacêuticas que trabalham com estudos clínicos ou com relatos de casos individuais de segurança ou com relatórios periódicos de atualização da segurança são convidados a fazer as descrições de efeitos adversos. Em alguns países, os pacientes também podem desempenhar esse papel. A efetividade de um programa nacional de vigilância pós-comercialização depende diretamente da participação ativa dos profissionais de saúde. Esses profissionais estão na melhor posição para notificar suspeitas de RAMs, observadas na relação diária com os pacientes.

Todos os prestadores de serviços de saúde (médicos, farmacêuticos, enfermeiros, dentistas) devem notificar RAMs como parte de sua responsabilidade profissional, mesmo quando há dúvida quanto à relação da RAM com determinado medicamento. Devem ser relatados todos os problemas relacionados ao uso de uma droga, todas as reações adversas a medicamentos e as relacionadas a contrastes radiológicos, à vacinas e a equipamentos médicos; à falta de eficácia ou à suspeita de defeitos nos medicamentos, ao desenvolvimento de resistência e a produtos adulterados.

O Centro Nacional de Monitoração de Medicamentos, sediado na Unidade de Farmacovigilância da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, e os centros de informações sobre medicamentos são fontes muito importantes sobre RAMs. O fabricante do medicamento também pode ser fonte de consulta. Em se tratando de medicamentos novos, até cinco anos após seu registro no

Ministério da Saúde, todas as reações suspeitas, mesmo as não graves, devem ser relatadas.

Em se tratando de medicamentos estabelecidos ou bem conhecidos, devem ser notificadas todas as suspeitas de RAMs graves e também as inesperadas (incomuns). **Reação adversa inesperada** é "uma reação adversa cuja natureza ou severidade não são coerentes com as informações constantes na bula do medicamento ou no processo do registro sanitário no país, ou que seja inesperada de acordo com as características do medicamento".

Nem sempre é possível determinar uma relação da causalidade do uso de um medicamento com a reação adversa. Nesses casos, pode-se classificar a relação como:

- *Definida*: há sequência cronológica, resposta-padrão conhecida, com melhora ao suspender o tratamento e com reaparecimento quando o medicamento é reintroduzido.
- *Provável*: há razoável sequência cronológica, resposta-padrão conhecida, que não pode ser explicada pelo estado clínico do paciente.
- *Possível*: há razoável sequência cronológica, resposta-padrão conhecida, mas que pode ter sido produzida pelo estado clínico do paciente ou por outras terapêuticas semelhantes.
- *Condicional*: há razoável sequência cronológica, não havendo resposta-padrão conhecida, e que não pode ser explicada pelas características conhecidas da droga.
- *Duvidosa*: qualquer reação que não siga os critérios acima.

LEMBRAR: Eventos adversos ou **experiências adversas** são definidos como "qualquer ocorrência médica desfavorável, que pode ocorrer durante o tratamento com um medicamento, mas que não possui, necessariamente, relação causal com esse tratamento". Ou seja, o ponto básico é a coincidência dos eventos no tempo, sem suspeita de relação causal.

Os *eventos adversos* podem ser categorizados como:

- *Interação de drogas* (ver Cap. 8)
- *Efeitos de extensão:* é o efeito mais intenso do que aquele inicialmente esperado, devido ao *acúmulo da droga* (menor excreção); à *hipersensibilidade* (alergia); à *idiossincrasia* (suscetibilidade aumentada pela presença de fenótipo específico), à *sobredosagem* (dose muito maior do que a necessária, prescrita ou ingerida) e à *tolerância*
- *Efeito colateral:* efeito diferente daquele relacionado com a farmacodinâmica principal; é um tipo diferente de efeito, mas será relacionado às propriedades farmacológicas do medicamento.

As RAMs podem ser de diferentes intensidades, conforme exemplificado no Quadro 7.1:

- Leve – Quando não requer tratamento específico e não leva à suspensão da droga.
- Moderada – Quando exige modificação da terapêutica, sem suspensão da droga. Pode prolongar a hospitalização e exigir tratamento específico.
- Grave – Quando ameaça a vida do paciente; é potencialmente fatal, requerendo interrupção do tratamento, hospitalização ou prolongando a estadia do paciente no hospital; causa anomalia congênita; requer intervenção para prevenir incapacidade ou dano permanente.
- Letal – Quando contribui direta ou indiretamente para a morte do paciente.

QUADRO 7.1
Manifestações clínicas de diferentes intensidades relacionadas a reações adversas

Reações adversas graves/letais * Se manifestações graves	Reações adversas leves/moderadas # Se manifestações não graves
Alergia	Acidose
Atrofia de órgão ou tecido	Anorexia
Câncer	Cromatopsia
Coma	Câibras
Convulsão	Cefaleia
Dependência	Diarreia #
Depressão secundária à tireoide	Estomatite
Depressão mental	Euforia
Depressão respiratória	Fadiga
Dificuldade de audição	Faringite
Dificuldade de locomoção	Febre #
Discrasia sanguínea	Fraqueza #
Disfunção hepática *	Glossite
Disfunção renal *	Náuseas
Fotossensibilidade *	Parestesias #
Hemorragia *	Proctite
Hiperglicemia *	*Rash* cutâneo
Lesão ocular/visão	Soluços
Mutação	Sonolência
Psicose	Tontura
Redução ou aumento da libido *	Vaginite
Síndrome de abstinência	Vertigem
Superinfecção	Vômitos
Ulceração	

Os mecanismos envolvidos nas RAMs são diversos e podem ser classificados em:

Superdosagem relativa – Quando há concentrações plasmáticas superiores às obtidas com doses habituais, por alterações funcionais dos mecanismos de excreção da droga ou por aumentarem o risco de concentrações elevadas do fármaco no organismo. Exemplo: surdez entre pacientes com insuficiência renal tratados com aminoglicosídeos.

Efeitos colaterais – São inerentes à própria ação farmacológica do medicamento, porém seu aparecimento é indesejável, por se expressarem em outro órgão que não o desejado para a ação terapêutica. Exemplo: sonolência com o uso de um benzodiazepínico prescrito como ansiolítico.

Efeitos secundários – São devidos a uma característica de ação não relacionada à ação farmacológica principal do medicamento. Exemplo: descoloração do esmalte dentário pelo uso de tetraciclinas em crianças.

Idiossincrasia – Reações nocivas por sensibilidade peculiar a uma droga, em geral por polimorfismo genético.
Hipersensibilidade alérgica – Reação claramente não relacionada à dose administrada, envolvendo o sistema imunológico. Exemplo: anafilaxia.
Pseudoalergia – Reação similar à alergia, mas não mediada pelo sistema imune.
Tolerância – Após administração repetida, contínua ou crônica de um fármaco ou droga na mesma dose, gera diminuição progressiva da intensidade dos efeitos farmacológicos, gerando necessidade de aumento da dose para manutenção do efeito inicial. Exemplo: tolerância à carbamazepina, reduzindo seu efeito anticonvulsivante.
Intolerância ou sensibilidade – Doses menores do que as usuais produzem as respostas antecipadas.

A classificação dos efeitos adversos ainda gera controvérsias, havendo diferentes tipos de propostas. Uma delas lista os tipos de reações adversas a fármacos de A a H/U:

A – Relacionadas à dose do medicamento. Exemplo: taquicardia com broncodilatador -agonista não seletivo.
B – Envolvem interação do microrganismo com o hospedeiro. Exemplo: resistência aos antibióticos.
C – Devido às características químicas e à concentração do agente. Exemplo: flebite por medicamentos injetáveis; lesão no trato gastrintestinal (TGI) por irritante local.
D – Em consequência do método de administração. Exemplo: infecção no sítio de administração.
E – Manifestações de retirada de um medicamento usado cronicamente. Exemplo: opioides, benzodiazepínicos, nicotina, antidepressivos tricíclicos, clonidina.
F – Ocorrem somente nos indivíduos sucetíveis, sendo geneticamente determinadas. Exemplo: hemólise por sulfonamidas em indivíduos com deficiência de G6PD, porfiria.
G – Genotoxicidade. Exemplo: talidomida causando focomelia.
H – Pela ativação do sistema imune. Exemplo: choque anafilático por penicilina.
U – Não classificadas.

Hoje em dia, as reações adversas são ainda frequentemente classificadas de acordo com a proposta de Rawlins e Thompson (Tab. 7.1):

Tipo A – Causadas por toxicidade conhecida da droga; são dose-dependentes e relacionadas ao efeito da droga. Potencialmente preveníveis pelo ajuste de doses, são produzidas por superdosagem relativa (ou de extensão), por efeitos colaterais, por citotoxicidade, por interações medicamentosas e por alterações na forma farmacêutica. Engloba toxicidade, efeitos colaterais e secundários, interações.
Tipo B ("Bizarro") – São de natureza idiossincrásica (por polimorfismo) ou causadas por hipersensibilidade (alergias). Ocorrem desde as doses iniciais do fármaco; não são previsíveis e, por isso, não podem ser prevenidas pelo ajuste

de doses. Engloba: intolerância, hipersensibilidade, pseudoalergias, idiossincrasias.

Tipo C ("Contínuo") – Após terapia de longa duração, com associação de difícil demonstração, aumenta a frequência de uma patologia (p. ex., carcinogênese, teratogenia).

Tipo D ("*Delayed* – Retardado") – Ocorre anos após o uso da droga. (p. ex., câncer de vagina em filhas de mulheres que usaram dietilestilbestrol).

Tipo E ("*Ending* – Finalização") – Quando há suspensão da droga, surgindo efeitos rebote ou manifestações de abstinência (p. ex., exacerbação da asma depois da retirada de glicocorticoides).

TABELA 7.1
Classificação alfabética dos tipos de efeitos adversos das drogas

Tipo	Tipo de efeito	Definição	Exemplos
A	Efeitos farmacológicos aumentados	Efeitos farmacológicos adversos que sabidamente ocorrem pela farmacologia da droga e são dose-dependentes. Raramente fatais e relativamente comuns.	Hipoglicemia por injeção de insulina Bradicardia por antagonistas β-adrenoceptores Hemorragia por anticoagulantes
B	Efeitos bizarros	Efeitos adversos que ocorrem imprevisivelmente, dose-independentes e frequentemente com alta taxa de morbimortalidade. São pouco comuns.	Anafilaxia pela penicilina Necrose hepática aguda pelo halotano Mielossupressão pelo cloranfenicol
C	Efeitos crônicos	Efeitos adversos que ocorrem apenas mediante tratamento prolongado e não com doses únicas.	Síndrome de Cushing iatrogênica com prednisolona Discinesia orofacial resultante dos tranquilizantes fenotiazínicos Disfunção colônica por laxativos Dependência a benzodiazepínicos e anfetamínicos
D	Efeitos tardios	Efeitos adversos que ocorrem remotamente ao tratamento, seja em filhos de pacientes tratados, seja nos próprios pacientes após o tratamento. Carcinogênica, teratogênica	Cânceres secundários em pacientes com doença de Hodgkin tratados com agentes alquilantes Malformações craniofaciais em crianças de mães que receberam isotretinoína Carcinoma vaginal de células claras em filhas de mulheres que receberam dietiletilbestrol durante a gravidez
E	Efeitos de final de tratamento	Efeitos adversos que ocorrem quando uma droga é interrompida, especialmente quando o tratamento é subitamente interrompido (os chamados efeitos de retirada).	Angina instável depois de cessados abruptamente os antagonistas β-adrenoceptores Insuficiência adrenocortical após interrupção de glicocoticoides, como prednisolona Convulsão quando são retirados anticonvulsivantes

Reações tóxicas (tipo A)

Ocorrem quando doses elevadas são usadas, a excreção está reduzida ou a sensibilidade dos receptores está aumentada. Em alguns casos, o ideal seria reverter a manifestação tóxica com antídotos (ver Tab. 7.2). Compõem 80% das RAMs.

As síndromes toxicológicas clássicas, com as suas causas mais comuns são:

Síndrome anticolinérgica

Sintomas: delírio, taquicardia, hiperemia e secura cutânea, midríase, mioclonia, elevação discreta da temperatura corporal, retenção urinária, redução da peristalse intestinal.
Causas: anti-histamínicos, antiparkinsonianos, atropina, escopolamina, antipsicóticos, antidepressivos, antiespasmódicos, midriáticos, relaxantes musculares e algumas plantas (p. ex., *Amanita muscaria*).

Síndrome colinérgica

Sintomas: confusão, depressão do sistema nervoso central (SNC), fraqueza, salivação, lacrimejamento, incontinência fecal e urinária, cólicas abdominais, vômitos, sudorese, fasciculação muscular, edema pulmonar, miose, bradicardia ou taquicardia e convulsões.
Causas: inseticidas organofosforados e carbamatos, fisostigmina, edrofônio, metacolina e alguns cogumelos.

Síndrome estimulatória

Sintomas: euforia, anorexia, paranoia, inquietação, verborreia, hiperatividade, insônia, tremor, taquicardia, crises convulsivas, hipertermia, midríase.
Causas: cafeína e outras xantinas, anfetaminas, metilfenidato, êxtase, cocaína, nicotina.

Síndrome halucinogênica

Sintomas: distorção da percepção, sinestesia, desrealização, despersonalização.
Causas: anfetaminas, canabinoides, cocaína, êxtase, alcaloides indólicos.

Síndrome narcótica

Sintomas: alteração de consciência, letargia, bradicardia, depressão respiratória, respiração superficial, respiração periódica, miose, bradicardia, hipotermia.
Causas: opioides, dextrometorfano, pentazocina, propoxifeno, codeína.

Síndrome sedativo-hipnótica

Sintomas: letargia, bradicardia, depressão respiratória, hipotermia, hipotensão com taquicardia ou bradicardia, hiporreflexia, redução da peristalse intestinal, nistagmo.
Causas: álcoois, barbitúricos, opioides, sedativos e hipnóticos, antiepilépticos.

TABELA 7.2
Antídotos para os diversos venenos

Venenos	Antídotos
Acetominofeno	N-acetilcisteína
Ácido hidrofluórico	Gluconato de cálcio
Amanita muscaria e outros agentes colinérgicos	Atropina
Anticolinérgicos	Fisostigmina
Antipsicóticos/neurolépticos	Difenidramina
Atropina	Fisostigmina
Benzodiazepínicos	Flumazenil
Betabloqueadores	Glucagon
Bloqueadores de canais de cálcio	Cloreto de cálcio; glucagon
Carbamato	Atropina
Chumbo	EDTA de cálcio
Cianeto	Hidroxocobalamina (vitamina B_{12})
Nitroprussiato	Amyl nitrite, sodium nitrite, sodium thiosulfate (CN antidote kit)
Digoxina	Anticorpos Fragmentos Fab
Etilenoglicol Metanol	Etanol
Ferro	Deferoxamina
Heparina	Protamina (sulfato)
Hipoglicemiantes orais	Octreotida
Isoniazida	Piridoxina (vitamina B_6)
Lítio	NaCl
Metais pesados: arsênio, chumbo, mercúrio	Ácido dimercaptossuccínico Dimercaprol EDTA D-penicilamina
Metemoglobinemia	Azul de metileno
Metotrexato	Folinato de cálcio (ácido folínico)
Nicotina	Mecamilamina
Opioides	Naloxona, Naltrexona
Organofosforados	Pralidoxima (2-PAM) Atropina
Paracetamol	N-acetilcisteína
Teofilina	Ondansetron
Trimetropina	Folinato de cálcio (ácido folínico)
Varfarina	Fitonadiona (vitamina K_1)

Síndrome serotonérgica

Sintomas: confusão, inquietação, mioclonia, hiper-reflexia, hipertermia, rigidez muscular, trismo, diaforese.
Causas: antidepressivos bloqueadores seletivos da recaptação da serotonina, como fluoxetina, isolados ou associados a inibidores da monoaminoxidase (IMAOs), meperidina, carbamazepina, entre outros.

Síndrome simpaticomimética

Sintomas: hipertensão, taquicardia ou bradicardia; mais raramente, hiperpirexia, sudorese, piloereção, midríase, hiper-reflexia, paranoia. Hipotensão e arritmias podem ocorrer em casos graves.
Causas: cocaína, anfetaminas e derivados, descongestionantes (efedrina, fenilpropanolamina), cafeína e teofilina e demais agonistas simpáticos.

Síndrome de solventes

Sintomas: letargia, confusão, tontura, cefaleia, inquietação, incoordenação, desrealização, despersonalização, depressão respiratória, hipotensão com taquicardia ou bradicardia.
Causas: acetona, gasolina, benzeno, tolueno, clorofórmio, etilenoglicol.

Reações alérgicas (tipo B)

As reações de hipersensibilidade podem ser alérgicas ou mediadas por anticorpos em resposta a antígenos exógenos, e podem ser localizadas ou sistêmicas, agudas ou retardadas, leves, moderadas ou graves e se referem a 5 a 10% das RAMs (Tabs. 7.3 e 7.4). Todas as outras hipersensibilidades não têm um mecanismo imune associado e são classificadas como não alérgicas.

As **reações tipo I**, de hipersensibilidade imediata, são reações relacionadas à ligação de um antígeno à IgE, degranulando mastócitos e levando à produção de mediadores inflamatórios tardios após algumas horas. Existem dois subgrupos de alergias mediadas por IgE:

a) atopias, que ocorrem em indivíduos com tendência a desenvolver imunidade contra alérgenos ambientais e que se manifestam como rinite, como asma, como dermatite, como gastrenteropatia, isoladas ou em diferentes associações;
b) anafilaxia, quando o alérgeno induz estimulação generalizada dos mastócitos, tanto em pessoas atópicas como em não atópicas, e se manifesta por hipotensão, broncoespasmo, contração gastrintestinal e uterina, urticária e angioedema.

TABELA 7.3 (continuação)
Padrões de toxicidade

Toxicidade	Fármaco	Classe terapêutica	Tipo de reação
Renal	AINEs	Anti-inflamatório	Nefrite intersticial aguda
	Alopurinol	Anti-hiperuricêmico	
	Ampicilina	Antibacteriano	
	Cimetidina	Antiulceroso	
	Fenitoína	Antiepiléptico	
	Meticilina	Antibacteriano	
	Rifampicina	Antibacteriano	
	Sulfonamidas	Antibacteriano	
	Ácido acetilsalicílico	Analgésico	Nefrite intersticial crônica
	AINEs	Anti-inflamatório	
	Ciclosporina	Antibacteriano	
	Lítio	Estabilizador do humor	
	Paracetamol	Analgésico	
Hemopoiética	Ácido acetilsalicílico	Analgésico	Antiagregação plaquetária
	Carbenicilina	Antibacteriano	
	Cefalosporinas	Antibacteriano	
	Ticarcilina	Antibacteriano	
	Varfarina	Anticoagulante	
	Cloranfenicol	Antibacteriano	Aplasia anêmica
	Fenilbutazona	AINE	
	Sulfonamidas	Antibacteriano	
	Quinidina	Antimalárico	Trombocitopenia
	Quinino	Antimalárico	
	Rifampicina	Antibacteriano	
	Tiazidas	Anti-hipertensivo	
	Cimetidina	Antiulceroso	Agranulocitose
	Dipirona	Analgésico	
	Fenilbutazona	AINE	
	Penicilamina	Antibacteriano	
	Penicilina	Antibacteriano	
	Sulfametoxazol	Antibacteriano	
	Sulfassalazina	AINE	
	Trimetoprima	Antibacteriano	
Cardíaca	Ciclofosfamida	Antineoplásico	Falência cardíaca por lesão direta
	Antraciclinas	Antibacteriano	Alterações no ECG
	Doxorrubicina	Antineoplásico	Cardiomiopatia
	Fenotiazina	Antipsicótico	Alterações no ECG
	Antidepressivos tricíclicos	Antidepressivo	Alterações no ritmo ventricular
	Lítio	Estabilizador do humor	Alterações no ECG

(continua)

TABELA 7.3 (continuação)
Padrões de toxicidade

Toxicidade	Fármaco	Classe terapêutica	Tipo de reação
Pulmonar	Ampicilina	Antibacteriano	Hipersensibilidade
	Carbamazepina	Estabilizador do humor	
	Clorpropamida	Hipoglicemiante	
	Fenitoína	Antiepiléptico	
	Hidralazina	Vasodilatador	
	Imipramina	Antidepressivo	
	Isoniazida	Antibacteriano	
	Metilfenidato	Psicoestimulante	
	Metotrexato	Antineoplásico	
	Nitrofurantoína	Antibacteriano	
	Penicilina	Antibacteriano	
	Procarbazina	Antineoplásico	
	Sulfadiazina	Antibacteriano	
	Clorpromazina	Antipsicótico	Indução de lúpus
	Contraceptivos orais	Contraceptivos	
	Fenitoína	Antiepiléptico	
	Griseofulvina	Antibacteriano	
	Hidralazina	Vasodilatador	
	Isoniazida	Antibacteriano	
	Lítio	Estabilizador do humor	
	Metildopa	Anti-hipertensivo	
	Nitrofurantoína	Antibacteriano	
	Penicilamina	Antibacteriano	
	Penicilina	Antibacteriano	
	Quinidina	Antimalárico	
	Sulfonamidas	Antibacteriano	
	Clordiazepóxido	Ansiolítico	Edema pulmonar não cardíaco
	Fenotiazina	Antipsicótico	
	Hidroclorotiazida	Anti-hipertensivo	
	Lidocaína	Anestésico	
	Metadona	Analgésico	
	Propoxifeno	Analgésico	
	Salicilatos	AINE	
Hepática	Halotano	Anestésico	Citotóxico (lesão de hepatócitos)
	Paracetamol	Analgésico	
	Fenitoína	Antiepiléptico	Colestático (interrupção fluxo de bile)
	Isoniazida	Antibacteriano	

AINE, anti-inflamatório não esteroidal; ECG, eletrocardiograma.

As **reações tipo II**, citotóxicas, envolvem a reação de IgG ou IgM a antígenos ligados a células, ativando a cascata do complemento e a destruição de células, como na anemia hemolítica imune e na doença hemolítica do recém-nascido. A nefrite intersticial é responsável por até 15% dos casos de insuficiência renal aguda intrínseca e, 70% das vezes, ocorre por medicamentos, como antibióticos b-lactâmicos, sulfonamidas, AINEs, rifampicina, alopurinol e fenitoína. As púrpuras, petéquias maculares, pruriginosas, são mais frequentemente associadas à trombocitopenia, que pode ser induzida por tiazídicos, sulfonamidas, sulfonilureias, barbituratos, quinino e sulindac.

TABELA 7.4
Quadro clínico dos respectivos tipos de reações

Tipo de reações	Quadro clínico	Agentes causais
Tipo I – Hipersensibilidade imediato	Atópico Anafilaxia	Alcurônio, cefalosporina, penicilina, protamina, estreptoquinase, sulfametoxazol, suxametônio, tiopentona, trimetoprima, tubocurarina, hemoderivados, vacinas
Tipo II – Citotóxica (p. ex., trombocitopenia)	Farmacodermia Anemia hemolítica Nefrite intersticial Púrpura	Antiblásticos, valproato e outros antiepiléticos, quinino, heparina, sais de ouro, antimoniais, cefalosporinas, rifampicina, sulfas, vancomicina, ciprofloxacino, claritromicina, fluconazol, gentamicina, ácido nalidíxico, penicilinas, AINEs, digitálicos, tiazídicos, furosemida, sulfonilureias, antagonistas H2, retinoicos, contrastes iodados
Tipo III – Complexo imune, ativando complemento (p. ex., vasculite, glomerulonefrite)	Doença do soro (DS) Reação de Arthus (RA)	DS – alopurinol, arsenicais e mercuriais, barbituratos, bupropiona, captopril, cefalosporina, furazolidona, sais de ouro, griseofulvina, halotano, hidralazina, infliximabe, iodetos, metildopa, ácido para-aminossalicílico, penicilamina, penicilinas, fenitoína, piperazina, procainamida, quinidina, streptoquinase, sulfonamidas, tiouracilas RA – AINEs, anticonvulsantes, sais de ouro, penicilamina, probenecida, mercuriais, alopurinol, sulfonamidas, tiazidas, clonidina, captopril, rifampicina, varfarina, carbimazol, amoxicilina, heroína (pode ocasionar glomerulonefrite)
Tipo IV – Hipersensibilidade tardia	Dermatite de contato Asma Rinite	Lidocaína, sulfonamidas, β-lactâmicos, fenitoína, carbamazepina. Cotrimoxazol/cetoconazol Eritromicina Ampicilina Alopurinol Ibuprofeno Captopril α-metildopa Enalapril Clorpromazina Amineptina/dotiepina Tamoxifeno Glibenclamida Lovastatina Propiltiouracil Cosméticos, drogas de uso tópico, luvas e preservativos de látex
Reações anafilactoides	Urticária Red man syndrome	Contrastes radiológicos d-tubocurarina Morfina e opioides Vancomicina

As **reações tipo III**, de hipersensibilidade mediada por complexo imune, ocorrem quando IgG ou IgM forma complexos com o alérgeno e se deposita em tecidos, ativando a cascata do complemento. A reação de Arthus é uma resposta inflamatória cutânea e subcutânea localizada, por exemplo, no local de administração de uma droga, soro ou vacina; e a doença do soro é sistêmica e caracterizada por febre, nefrite, artralgia e dermatite, com urticária e vasculite.

As **reações tipo IV**, de hipersensibilidade tardia, mediada por células T, ocorrem com latência de dias após contato com um alérgeno e pode se expressar como dermatite de contato maculopapular ou eczematosa, ou como pneumonite.

As **manifestações cutâneas** de reações alérgicas envolvem erupções cutâneas de diferentes tipos e de localização, causas e gravidade variáveis (ver Tab. 7.5).

TABELA 7.5
Quadro dermatológico de acordo com o tipo de fármaco

Manifestação cutânea	Fármacos
Urticária	Antibióticos (sulfas, penicilinas, cefalosporinas, aminoglicosídeos, vancomicina); analgésicos anti-inflamatórios (salicilatos) e inibidores da ECA também podem produzir angioedema; meios iodados de contraste radiológicos; vacinas com soros animais ou proteínas de ovos; agentes anestésicos, relaxantes musculares, dextrans.
Exantema maculopapular	Os antibióticos (sulfas, penicilinas, isoniazida) são a causa mais comum desse tipo de reação. Outros agentes causais podem ser: antiepilépticos (fenitoína, carbamazepina, fenobarbital), antirreumáticos (ouro, alopurinol), diuréticos (tiazídicos), anti-hipertensivos (captopril, betabloqueadores), sulfonilureias, carbimazol, bismuto.
Eczemas	Podem ser dermatites de contato ou fotodermatites por: antibióticos (sulfas, penicilinas, cefalosporinas), antiepilépticos (fenitoína, carbamazepina, lamotrigina), anti-hipertensivos (metildopa, betabloqueadores), diuréticos (tiazídicos), clorpromazina, quinino, sulfonilureias.
Eritrodermia	Antibióticos (sulfas, nitrofurantoína, penicilinas, isoniazida, pirazinamida, rifampicina); antiepilépticos (fenitoína, carbamazepina), analgésicos (aspirina, opioides), diuréticos (furosemida), fenotiazinas, quinino, sulfonilureias, progestágenos, omeprazol.

ECA, enzima conversora da angiotensina.

QUADRO 7.2
Categoria de risco na gestação

Risco na gestação = A	Risco na gestação = B	Risco na gestação = C	Risco na gestação = D	Risco na gestação = X
Levotiroxina	Acetaminofeno	Abacavir Aciclovir	Alprazolam	Andrógenos
Lisinopril	Acetilcisteína	Albuterol Salmeterol Metoprolol	Amicacina	Atorvastatina
Piridoxina	Alendronato	Alopurinol	Amitriptilina	
Tiamina	Amoxicilina	Aminofilina	Aspirina	Estrogênio
	Ampicilina	Amlodipina	Captopril e enalapril (2º e 3º trimestres)	Dutasterida
	Anfotericina B	Aripiprazol	Carbamazepina	Fluvastatina
	Aztreonam	Fluroquinolonas	Clordiazepóxido	Lovastatina
	Azitromicina		Gentamicina	Metotrexato
	Bupropiona	Eritropoietina	Imipramina	Misoprostol
	Buspirona		Lítio	Sinvastatina Rosuvastatina
	Cefalosporinas	Estreptoquinase	Losartano	Temazepam
	Clopidogrel	Escopolamina	Minociclina	Varfarina
	Clozapina	Flumazenil	Nortriptilina	
	Diclofenaco	Fluoxetina	Oxazepam Lorazepam	
	Difenidramina	Furosemida	Propiltiouracil	
	Dipiridamol	Heparina		
	Dobutamina	Hidralazina	Ramipril (2º e 3º trimestres)	
	Cetoprofeno Ibuprofeno	Glicocorticoides	Tamoxifeno	
	Ertapenem	Haloperidol	Tetraciclina	
	Fondaparinux	Hidroxizina	Valproato	
	Hidroclorotiazida	Isoniazida	Vinblastina	
	Indapamida	Levofloxacino	Valsartano (2º e 3º trimestres)	
	Insulinas	Lisinopril	Voriconazol	
	Lidocaína	Metoprolol Labetalol	Vincristina	
	Loratadina	Morfina		
	Meclizina	Nisoldipina Nifedipina		
	Metformina	Omeprazol		
	Metildopa	Olanzapina		
	Metoclopramida	Oxcarbamazina Lamotrigina		

(continua)

QUADRO 7.2 (continuação)
Categoria de risco na gestação

Risco na gestação = A	Risco na gestação = B	Risco na gestação = C	Risco na gestação = D	Risco na gestação = X
	Metronidazol	Paroxetina		
	Nafcilina	Prednisona		
	Naloxona	Propranolol		
	Nitrofurantoína	Tacrolimus		
	Ondansetron	Sumatriptano		
	Oxicodona	Sulfonilureias Ticarcilina		
	Penicilinas	Timolol		
	Propofol	Topiramato		
	Ritonavir	Trazodona		
	Sertralina	Fluoxetina Venlafaxina Mirtazapina		
	Terbutalina	Vancomicina		
	Ticlopidina	Verapamil		
	Ticarcilina	Zidovudina Lamivudina		
	Tobramicina			

EFEITOS TERATOGÊNICOS DE DROGAS USADAS NA GESTAÇÃO

As categorias de risco para a gestação refletem o potencial das drogas para causarem teratogênese (ver Quadro 7.2):

A – Estudos adequados com humanos não demonstram evidências de risco para o feto.
B – Estudos com animais não demonstram risco para o feto, mas não há estudos controlados com mulheres grávidas; ou estudos em animais mostram risco para o feto, mas há estudos controlados com mulheres grávidas que não demonstram o risco.
C – Estudos em animais demonstram efeitos adversos no feto, mas não há estudos controlados com mulheres grávidas. Os benefícios podem ser aceitáveis apesar dos riscos.
D – A droga pode ter risco para o feto humano, mas potenciais benefícios podem superar os riscos.
X – Estudos em animais ou em humanos demonstram anomalias fetais; ou relatos de reações adversas indicam evidência de risco fetal. Os riscos são demasiados em relação aos benefícios potenciais do tratamento.

REFERÊNCIAS

Asten KF. Disease of immediated type hipersensitivity. In: Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, Martin JB, Pauci AS, Kasper DL, eds. Harrison's principles of internal medicine. 13. ed. New York: McGraw Hill; 1994. p. 1630-38.

Bardana EJ. Adverse drug reactions: medical and legal considerations. Immunol Allergy Clin North Am. 1998;18(4):817-827.

Bittencourt MO, Cruz MS, Castilho SR. Problemas com a utilização de medicamentos: estudo piloto em hospital psiquiátrico do Rio de Janeiro. Rev Bras Farm. 2001;85(2):37-9.

Breathnach SM. Adverse cutaneous reactions to drugs. Clin Med. 2002;2(1):15-9.

Brunton LL, Lazo JS, Parker KL. Goodman & Gilman,s: the pharmacological basis of therapeutics. 11st ed. New York: McGraw-Hill; 2006.

Classen DC, Pestotnik SL, Evans RS, Lloyd JF, Burke JP. Adverse drug events in hospitalized patients: excess length of stay, extra costs, and attributable mortality. JAMA. 1997;277(4):301-6.

Demoly P, Hillaire-Buys D. Classification and epidemiology of hypersensitivity drug reactions. Immunol Allergy Clin N Am. 2004;24(3):345-56.

Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis and management. Lancet. 2000;356(9237):1255-9.

Flomenbaum NE, Golffrank LR, Hoffman RS, Howland MA, Lewin NA, Nelson LS. Goldfrank's toxicologic emergencies. 8th ed. New York: MacGraw Hill; 2006.

Granowitz EV, Brown RB. Antibiotic adverse reactions and drug interactions. Crit Care Clin. 2008;24(2):421-2.

Kawano DF, Pereira LRL, Ueta JM, Freitas O. Acidentes com os medicamentos: como minimizá-los? Rev Bras Cienc Farm. 2006;42(4):487-95.

Lacaz CS, Corbett CE, Cossermelli W. Iatrofarmacogenia. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1980.

Madeira S, Melo M, Porto J, Monteiro S, Pereira de Moura JM, Alexandrino MB, Moura JJ. The diseases we cause: iatrogenic illness in a department of internal medicine. Eur J Intern Med. 2007;18(5):391-9.

Magalhães SMS, Carvalho WS. Reações adversas a medicamentos. In: Gomes MJVM, Reis AMM. Ciências farmacêuticas: uma abordagem em farmácia hospitalar. São Paulo: Ateneu; 2001. p. 109-24.

Martin E. Hazards of medication. Philadelphia: Lippincott; 1971.

Medical pocket reference: drugs. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2005.

Organização Mundial da Saúde. Segurança dos medicamentos: um guia para detectar e notificar reações adversas a medicamentos. Por que os profissionais de saúde precisam entrar em ação. Brasília (DF): Author; 2004.

Pichler WJ. Adverse side-effects to biological agents. Allergy. 2006;61:912-20.

Rang HP, Dale MM, Litter JM. Farmacologia. 6· ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2007.

Riedl MA, Casillas AM. Adverse drug reactions: types and treatment options. Am Family Phys. 2003;68(9):1781-9.

Shah S, Shah H, Khaskheli MN, Akhtar J. Adverse drug reactions: clinical assessment of drug induced disease. J Ayub Med Coll Abbottabad. 2005;17(1):89-91.

Zanni MP, Schnyder B, von Greyerz S, Pichler WJ. Involvement of T cells in drug-induced allergies. Trends Pharmacol Sci. 1998;19(8):308-10.

8

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Fernando Pivatto Júnior
Rosane Bossle Bernardi
Helena M. T. Barros

A prescrição de dois ou mais medicamentos é prática comum, e interações também podem ocorrer entre fármacos e outras substâncias químicas presentes no ambiente. A associação de duas substâncias químicas pode gerar *indiferentismo farmacológico*, quando cada uma das substâncias associadas age independentemente das demais, ou *interação farmacológica*, quando um fármaco interfere nos outros, alterando o efeito esperado. Se a alteração apresentada for qualitativa, a resposta farmacológica será completamente diversa dos efeitos habituais do medicamento; se for quantitativa, o efeito próprio do fármaco poderá aumentar (sinergia), diminuir ou cessar. Pacientes com doenças crônicas cardiovasculares, hepatopatias e nefropatias, com afecções que acometem o sistema imunológico ou recebendo imunossupressores costumam ser expostos a protocolos de tratamento com múltiplos medicamentos por tempo prolongado. Essas patologias e tratamentos combinados podem precipitar reações indesejáveis, agravando o quadro fisiopatológico já instalado e/ou exigindo a suspensão ou a troca do esquema terapêutico.

As interações medicamentosas adversas mais importantes ocorrem com fármacos que apresentam toxicidade grave ou baixo índice terapêutico, de modo que alterações relativamente pequenas nos níveis plasmáticos do fármaco podem resultar em consequências adversas importantes. Mesmo sem serem graves, interações medicamentosas podem ser clinicamente significativas se a doença a ser controlada pelo fármaco for grave ou for potencialmente fatal caso não seja tratada. A magnitude do problema também aumenta significativamente em populações especiais de pacientes, como os idosos, os pacientes em ambiente de cuidado intensivo e aqueles submetidos a procedimentos cirúrgicos complexos. Nesses casos, interações inicialmente inócuas podem resultar em deteriorações importantes do quadro clínico em razão de capacidade limítrofe ou comprometida de metabolização e de excreção de drogas, da presença de doenças múltiplas ou do consumo de maior número de medicamentos.

CONCEITOS E DEFINIÇÕES

Interação medicamentosa: modificação do efeito de uma droga no organismo quando administrada em combinação com outras drogas, com potencialização ou redução do efeito terapêutico, com reações adversas com distintos graus de gravidade. Dessa forma, a interação entre medicamentos pode ser útil (benéfica), causar respostas desfavoráveis não previstas no tratamento (adversa) ou não apresentar significado clínico.

Interação clinicamente relevante: o início da ação resultante da interação é rápido, em até 24 horas; pode representar risco à vida do paciente, causando dano permanente ou deterioração do quadro clínico; possui embasamento científico bem documentado e apresenta alta probabilidade de ocorrência na prática clínica.
Interação farmacocinética: a disponibilidade de uma droga no seu sítio de ação é modificada por alteração da absorção, da distribuição, do metabolismo ou da excreção da primeira droga.
Interação farmacodinâmica: a resposta do órgão-alvo à ação de uma droga é modificada pela ação de uma segunda droga.
Interação potencial: apesar de ser descrita na literatura, não ocorre com frequência. Um bom exemplo é a combinação de um inibidor da enzima conversora da angiotensina (IECA) e um diurético poupador de potássio: ela é usada frequentemente com bons resultados, mas um paciente predisposto poderá ocasionar hipercalemia grave.
Polimedicação: ou polifarmácia, definida como o uso de muitos medicamentos simultaneamente. Outras definições incluem a prescrição de mais medicamentos do que o que é clinicamente indicado, um regime terapêutico que inclua pelo menos um fármaco desnecessário ou o uso empírico de cinco ou mais medicamentos.

Classificação das interações medicamentosas

Quanto ao início

- **Rápido:** dentro de 24 horas da administração da droga.
- **Tardio:** após 24 horas da administração da droga.

Quanto ao grau de conhecimento sobre a interação

- **Excelente:** estudos controlados estabeleceram claramente a existência da interação.
- **Bom:** a documentação sugere fortemente que a interação existe, mas estudos bem controlados são necessários.
- **Razoável:** a documentação disponível é pobre, mas as considerações farmacológicas levam a suspeitar da existência da interação; ou a documentação existe para uma droga farmacologicamente familiar.
- **Pobre:** a documentação é pobre, limitada a relatos de caso; há conflito clínico; porém, é teoricamente possível.
- **Improvável:** a documentação é pobre e necessita de uma base farmacológica.

EPIDEMIOLOGIA

O número de pacientes que sofrem danos em consequência de interações medicamentosas é variado: de 6,5 a 20% em hospitalizações a 23% em atendimento ambulatorial. Quanto mais drogas um paciente recebe, maior a probabilidade de apresentar uma reação adversa secundária ao tratamento farmacológico. A relevância da polifarmácia baseia-se nas estimativas de usuários de 2 a 3 medicamentos apresentarem 3 a 5% de interações clinicamente importantes (benéficas ou adversas); 6 a 10 medicamentos com 7% de reações adversas; no uso de 10 a 20 medicamentos , esse percentual eleva-se para até 20%; podendo chegar a 40% naqueles que recebem 16 a 20 medicamentos prescritos (Quadro 8.1).

Pelo menos 15% dos pacientes admitidos em hospitais têm uma interação droga-droga na admissão. Aproximadamente 37 a 60% desses pacientes podem sofrer consequências de interações medicamentosas. Em pacientes hospitalizados, o risco de interações potenciais pode ser maior devido ao uso de medicamentos novos adicionados a uma terapia medicamentosa já existente. Contudo, há dificuldade em diferenciar eventos de ocorrência espontânea de efeitos farmacológicos adversos; também há incapacidade de distinguir os efeitos farmacológicos secundários do uso incorreto de drogas daqueles originados de uma interação medicamentosa.

No Brasil, há relatos de prevalência de até quase 80% de potenciais interações medicamentosas (Tab. 8.1).

Fatores associados a interações medicamentosas

- Polimedicação ou polifarmácia
- Efeito farmacológico múltiplo do medicamento
- Desinformação dos prescritores
- Esquemas terapêuticos clássicos com muitos medicamentos, para melhorar a eficácia de fármaco principal, reduzir a toxicidade ou tratar comorbidades
- Por padrões de prescrição dos médicos mais idosos, com mais anos após a graduação e com menos atividades de pós-graduação
- Desejo expresso pelo doente de ser medicado
- Não compreensão do paciente em relação ao tratamento farmacológico
- Automedicação pelo paciente
- Uso abusivo de medicamentos e de outras substâncias
- Desinformação dos dispensadores
- O paciente não informa o médico sobre o uso de outros fármacos
- O paciente não informa o médico sobre sintomas que podem ser secundários ao uso de medicamentos
- Inúmeras formas farmacêuticas e nomes comerciais para um mesmo medicamento
- Falta de uniformização de condutas farmacológicas
- Pouca aplicação do método científico da eficácia e da efetividade de tratamentos (medicina baseada em evidências)

TABELA 8.1
Prevalência de interações medicamentosas potenciais em estudos farmacoepidemiológicos brasileiros

Autor	n	Pacientes	Prevalência	Principais interações
Cruciol-Souza e Thomson, 2006	1785	Enfermarias	49,7%	Não discriminadas
Pivatto Júnior e colaboradores, 2009	128	Enfermarias	79,7%	captopril/dipirona (9,7%), dipirona/furosemida (4,5%)
Sehn e colaboradores, 2003	40	Enfermarias	65,0%	furosemida/paracetamol (8,6%), furosemida/captopril (5,6%)
Mosegui e colaboradores, 1999	634	Idosos	15,5%	Não discriminadas
Meiners e Bergsten-Mendes, 2001	332	Pediátricos	38,9%	fenoterol/corticosteroides (22,7%), captopril/furosemida (8,0%)
Miyasaka e Atallah, 2003	63	Psiquiátricos	25,3%	Não discriminadas
Rossignoli, Guarido e Cestari, 2006	256	UTI	53,0%	AINE/anticoagulantes (15,0%), IECA/suplemento de potássio (10,0%)

UTI, Unidade de Tratamento Intensivo; AINE, anti-inflamatório não esteroidal; IECA, inibidor da enzima conversora da angiotensina.

QUADRO 8.1
Dez passos para reduzir a polifarmácia e as interações medicamentosas

1. Rever a lista dos medicamentos prescritos pelo próprio médico e por outros em cada consulta e manter um registro atualizado de todos.
2. Habituar-se a identificar todos os medicamentos pelo nome genérico e por grupo terapêutico.
3. Certificar-se de que o medicamento que vai ser prescrito tem indicação adequada para o caso.
4. Conhecer o perfil de efeitos secundários dos medicamentos prescritos.
5. Saber como a farmacocinética e a farmacodinâmica no envelhecimento aumentam o risco de reações adversas dos fármacos.
6. Suspender fármacos de benefício desconhecido.
7. Suspender qualquer fármaco sem evidência para a indicação clínica.
8. Substituir fármacos mais tóxicos por outros de menor toxicidade.
9. Estar atento à cascata de prescrição (tratar uma reação adversa a um medicamento acrescentando outro medicamento).
10. Tanto quanto possível, utilizar a regra "uma doença, um fármaco, uma vez ao dia".

INTERAÇÕES BENÉFICAS NA PRÁTICA CLÍNICA

Na clínica, usam-se algumas associações de drogas visando a um efeito benéfico; o uso de vários fármacos pode ser fundamental para se obter o objetivo terapêutico desejado ou tratar doenças coexistentes. Dentre as vantagens das sinergias entre fármacos, ou seja, do aumento de seus efeitos, destacam-se:

- Aumento da eficácia terapêutica, pelo uso de substâncias que atuam em mais de uma etapa do mesmo mecanismo de ação (sulfametoxazol + trimetoprima; associações de antineoplásicos) ou em diversas manifestações do mesmo processo fisiopatológico (broncodilatadores + anti-inflamatórios na asma brônquica);
- Redução de efeitos tóxicos, mediante uso de menores doses dos fármacos que, associados, têm efeito aditivo, sem prejuízo da intensidade do efeito (sulfas associadas podem diminuir cristalúria);
- Obtenção de maior duração de efeito pelo impedimento, por exemplo, da excreção do fármaco (probenecida + penicilinas);
- Combinação de fármacos de latência curta e com duração de efeito prolongada (penicilina G cristalina e penicilina G procaína);
- Impedimento ou retardo de surgimento de resistência bacteriana (esquema tríplice de antituberculosos);
- Impedimento ou retardo de emergência de células malignas (esquema com múltiplos antineoplásicos);
- Aumento de adesão a tratamento por facilitação do esquema (menor número de doses a ingerir, como é o caso da associação rifampicina + isoniazida); e
- Inibição da multiplicação viral (esquema múltiplo de fármacos antirretrovirais de alta potência).

- Antagonismos também são úteis quando se deseja anular um efeito indesejável de certo fármaco (efeito corretivo) ou inativar composto causador de intoxicação (antidotismo químico). São exemplos respectivos o uso de diuréticos espoliador e retentor de potássio, o emprego de BAL (um quelante) na intoxicação por mercúrio, o uso da naloxona como antídoto para morfina e de flumazenil como antagonista de benzodiazepínicos.

GRAVIDADE DAS INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

As potenciais reações adversas decorrentes de interações medicamentosas não são semelhantes para todas as combinações de fármacos e podem se classificar em três níveis de gravidade (Tab. 8.2).

Maior: pode ser uma ameaça à vida do paciente e/ou necessitar intervenção médica a fim de minimizar ou prevenir graves efeitos adversos.
Moderada: pode resultar em uma exacerbação do estado do paciente e/ou necessitar de uma alteração na terapia.
Menor: a interação tem efeitos clínicos limitados. As manifestações podem incluir um aumento na frequência ou na gravidade dos efeitos colaterais, mas, geralmente, não requerem uma alteração maior na terapia medicamentosa.

CLASSIFICAÇÃO

As interações medicamentosas podem ser classificadas de acordo com o mecanismo envolvido na sua gênese. A utilidade clínica de se conhecer o

TABELA 8.2
Exemplos de interações medicamentosas maiores, moderadas e menores

Interações	Maiores	Aspirina + Heparina	Pode resultar em um aumento do risco de sangramento.
		Captopril + KCl	Pode resultar em hipercalemia.
		Codeína + Morfina	Pode resultar em depressão respiratória aditiva.
	Moderadas	Aspirina + Insulina	Pode resultar em hipoglicemia (depressão do SNC, convulsões)
		Carbamazepina + Sinvastatina	Pode resultar em redução da concentração sérica de sinvastatina, pela indução enzimática provocada pela carbamazepina.
		Digoxina + Furosemida	Pode resultar em toxicidade digitálica (náuseas, vômitos, arritmias).
	Menores	Ciprofloxacino + Propranolol	Pode resultar em bradicardia, hipotensão.
		Furosemida + Hidralazina	Pode resultar em aumento da resposta à furosemida.
		Omeprazol + Vitamina B_{12}	Pode resultar em diminuição da absorção da vitamina B_{12}

SNC, sistema nervoso central.

mecanismo envolvido em determinada interação medicamentosa reside na previsibilidade temporal do seu surgimento e no planejamento da conduta a ser instituída quando necessário.

INTERAÇÕES FARMACOCINÉTICAS

Na absorção

A velocidade e a extensão da absorção de uma droga após sua administração oral podem ser inteiramente alteradas por outros fármacos (Tab. 8.3). Uma distinção deve ser feita entre as interações que diminuem a velocidade da absorção e as que diminuem a sua magnitude. Alguns dos mecanismos envolvidos nesse tipo de interação estão detalhados a seguir.

Alterações da motilidade gastrintestinal: visto que a maioria das drogas é absorvida em grande parte na porção superior do intestino delgado, drogas que alteram a taxa de esvaziamento gástrico podem afetar a absorção de outros fármacos administrados concomitantemente.

Alterações do pH gastrintestinal*:* podem afetar a difusão e a dissolução da droga, a qual depende da extensão em que ela se apresenta em sua forma não ionizada e lipossolúvel; portanto, entre outros fatores, a absorção de uma dro-

TABELA 8.3
Exemplos de drogas que apresentam interações durante a absorção

Fármaco	Associado com	Mecanismo	Efeito
Anestésicos locais	Adrenalina	Vasoconstrição	Preservação anestésica
Cetoconazol	Cimetidina, ranitidina	Aumento do pH gástrico	Diminuição da absorção do cetoconazol
Colestiramina	Digoxina	Complexação com colestiramina	Redução de absorção
	Varfarina		
Digoxina	Metoclopramida	Aceleração do esvaziamento gástrico	Redução da absorção da digoxina
	Propantelina	Lentificação do esvaziamento gástrico	Aumento na absorção da digoxina
Metoclopramida	Paracetamol	Aceleração do esvaziamento gástrico	Aceleração da absorção do analgésico
Rifampicina, tetraciclina, sulfas, cefalotina, cefalexina, ampicilina	Contraceptivos orais	Alteração da flora intestinal	Diminuição da absorção
Tetraciclinas	Preparações com Fe	Formação de quelatos e precipitado	Diminuição de 30-90% da absorção gastrintestinal das tetraciclinas
	Antiácidos orais contendo Al, Ca e Mg		Diminuição da absorção gastrintestinal das tetraciclinas em 50-98%

ga é determinada pelo seu pKa, sua lipossolubilidade e pelo pH dos conteúdos da mucosa. O ácido acetilsalicílico tem sua absorção pelo estômago maior em um pH baixo do que em um alto. Quanto à alteração na dissolução, podemos citar, como exemplo, os antiácidos ou os bloqueadores H2 (p. ex., ranitidina), que reduzem a dissolução do comprimido de cetoconazol e, consequentemente, sua absorção.

Formação de complexos insolúveis: nesse mecanismo, um fármaco A interage com um fármaco B de forma a inibir a sua absorção. Por exemplo, as fluoroquinolonas (p. ex., o ciprofloxacino) e os íons metálicos divalentes, como o cálcio e o ferro, formam um complexo insolúvel que resulta na redução da absorção de ambos. Interações desse tipo podem ser evitadas aumentando-se o intervalo de administração entre as duas drogas em até, pelo menos, 4 horas.

Na distribuição

Depois de ser absorvida e de atingir a corrente sanguínea, a droga pode ser ligada às proteínas plasmáticas, principalmente a albumina, ou se manter livre. Apenas a concentração da fração livre é responsável pela resposta clínica (efeito desejado ou toxicidade). Contudo, a fração ligada às proteínas plasmáticas pode ser deslocada do sítio de ligação pela ação de outra droga administrada concomitantemente.

As interações na distribuição por deslocamento das proteínas plasmáticas só tendem a ser importantes nos seguintes casos: a droga deslocada deve se ligar altamente às proteínas (mais de 90%), visto que pequenos deslocamentos da fração ligada podem duplicar ou triplicar temporariamente a concentração da fração livre, determinando toxicidade, e deve ter um baixo volume aparente de distribuição. As drogas que preenchem os critérios de ligação extensa às proteínas e baixo volume aparente de distribuição (V) podem causar deslocamento da ligação às proteínas. Exemplo: varfarina (ligação de 99%, $V = 9$ litros), a fenitoína (ligação de 90%, V = 35 litros) e a tolbutamida (ligação de 96%, V = 10 litros).

Embora a competição pela ligação às proteínas plasmáticas possa aumentar a concentração plasmática livre do fármaco, esse fenômeno costuma ser transitório devido a um aumento compensatório na depuração do medicamento (Tab. 8.4). Quando uma droga A é deslocada do seu sítio de ligação nas proteínas plasmáticas pela ação de uma droga B, a sua taxa de depuração aumenta proporcionalmente ao grau de deslocamento, significando que, em um estado de equilíbrio dinâmico, a concentração plasmática total da droga A terá caído para um novo valor de equilíbrio, e a concentração da droga livre A voltará aos valores atingidos antes da administração da droga B. Essa compensação pode ser eficiente se o excesso da droga livre for eliminado rapidamente ou se um volume de distribuição aparentemente elevado permitir a sua ampla distribuição. Se nada disso ocorrer e a droga tiver de ser metabolizada para ser inativada, os riscos de toxicidade serão maiores. As evidências atuais sugerem, todavia, que essas interações têm pouca probabilidade de resultar em efeitos adversos, sendo que sua importância clínica tem sido superestimada.

TABELA 8.4
Exemplos de interação de drogas por deslocamento da sua ligação com as proteínas plasmáticas

Fármaco deslocador	Fármaco deslocado	Efeito possível
Clofibrato	Tiroxina	Hipertireoidismo
Sulfonamidas	Metotrexato	Reação tóxica exagerada
Fenilbutazona	Varfarina	Hemorragia
Sulfonamidas	Tolbutamida	Hipoglicemia
Lidocaína, procaína	Succinilcolina	Apneia prolongada
Clofibrato	Bis-hidroxicumarina	Hemorragia

No metabolismo

Uma droga pode interferir na biotransformação de outra, acelerando o seu metabolismo, por indução enzimática, ou reduzindo-o, por inibição enzimática. O fígado é o principal órgão responsável pelo metabolismo das drogas. Os dois principais tipos de metabolismo hepático são as reações da fase I e da fase II. As reações oxidativas da fase I são o passo inicial na biotransformação das drogas e são mediadas pelas enzimas do citocromo P450. As reações da fase II seguem-se às de fase I. Nesse processo, os metabólitos das drogas são convertidos em componentes mais hidrossolúveis, que podem ser mais facilmente eliminados pelos rins.

A *indução enzimática* pode determinar aumento da síntese das enzimas do citocromo P450, provocando metabolização mais rápida, concentrações subterapêuticas das drogas e risco de uma terapia medicamentosa ineficaz. A rapidez da indução enzimática é dependente da meia-vida do indutor assim como da taxa de síntese das novas enzimas. A Tabela 8.5 apresenta exemplos de drogas que causam indução enzimática.

A *inibição enzimática* das enzimas do citocromo P450 pode ser do tipo competitiva ou não competitiva. A inibição enzimática não competitiva secundária à adição de uma droga B ao tratamento com o fármaco A resulta em lentificação do metabolismo de A, elevação das suas concentrações plasmáticas e risco de toxicidade. No caso de uma inibição competitiva, o metabolismo de ambas as drogas A e B poderá ser reduzido, resultando em concentrações maiores do que as esperadas de cada uma das drogas. Exemplos de inibidores das enzimas hepáticas incluem cimetidina e eritromicina.

Na excreção

O principal sítio das interações que afetam a excreção de drogas é o rim. Alterações do fluxo sanguíneo renal, filtração renal, reabsorção e secreção tubulares induzidas por drogas podem interferir com a excreção de drogas administradas simultaneamente.

A competição pela secreção tubular renal constitui um importante mecanismo pelo qual as interações medicamentosas determinam modificação da

TABELA 8.5
Exemplos de interações medicamentosas por indução e inibição enzimática

Fármacos que induzem a ação enzimática	Fármacos com os níveis séricos diminuídos por indutores
Carbamazepina, fenitoína	Corticosteroides, antiepilépticos
Barbitúricos, rifampicina	Teofilina, corticosteroides
Fenitoína	Ciclosporina
Fenobarbital	Varfarina
Rifampicina	Contraceptivos orais
	Anticoagulantes orais
Fumo	Teofilina
Fármacos que inibem a ação enzimática	**Fármacos com os níveis séricos aumentados por inibidores**
Cloranfenicol	Fenitoína
Cimetidina	Amiodarona, fenitoína
Ciprofloxacino	Teofilina
Corticosteroides	Antidepressivos tricíclicos, ciclofosfamida
Dissulfiram	Varfarina
Eritromicina	Ciclosporina, teofilina
Inibidores da monoaminoxidase (IMAOs)	Petidina, anfetamina
Cetoconazol	Ciclosporina, bloqueadores dos canais de cálcio, carbamazepina
Fluconazol	Fenitoína, sulfonilureias, varfarina, ciclosporina, bloqueadores dos canais de cálcio, carbamazepina

excreção das drogas. Por exemplo, a probenecida inibe a secreção tubular da penicilina e aumenta a toxicidade ocular da cloroquina. A quinidina e o verapamil inibem a secreção tubular da digoxina, provavelmente por meio de interferência com a proteína de transporte denominada glicoproteína P: a consequente elevação das concentrações plasmáticas de digoxina (duas vezes em média) pode estar associada à toxicidade. Os salicilatos inibem a secreção ativa do metotrexato, potencializando seus efeitos tóxicos. Esses e outros exemplos estão mostrados na Tabela 8.6.

Nos sistemas de transporte – glicoproteína P

Recentemente, tornou-se claro que muitos fármacos são substratos de vários sistemas de transporte irregulares presentes em muitas células. A glicoproteína P (PGP) é o mais bem estudado desses sistemas, e a família do sistemas de transportadores de ânions inorgânicos também é relevante.

A PGP está presente nas células intestinais, onde bombeia o fármaco para a luz intestinal, limitando assim a absorção, e nas células formadoras da barreira hematencefálica, onde elimina o fármaco do sistema nervoso central (SNC). No fígado e no rim, a PGP transporta o fármaco para os canalículos biliares e para a luz tubular, aumentando assim sua eliminação. Alterações na PGP podem, então, alterar a absorção, a distribuição e a eliminação de

TABELA 8.6
Exemplos de interações medicamentosas na excreção

Fármaco	Associado com	Efeito
Digoxina	Quinidina, verapamil	Toxicidade da digoxina
Diuréticos de alça	Gentamicina	Nefrotoxicidade
Lítio	Diuréticos osmóticos	Aumento da excreção
	IECAs	Aumento na reabsorção tubular
Probenecida	Penicilina	Retenção da penicilina
	Cloroquina	Aumento da toxicidade da cloroquina
Salicilatos	Metotrexato	Toxicidade do metotrexato
	Agentes uricosúricos	Redução da uricosúria

fármacos; e a indução ou inibição da PGP pode ter um impacto maior na farmacocinética de algumas drogas. É curioso que os inibidores e os indutores da CYP3A4, enzima do citocromo P450, frequentemente apresentam efeitos semelhantes aos da PGP. A ciclosporina A, a quinidina, o verapamil, o itraconazol e a claritromicina podem inibir a PGP, enquanto a rifampicina, aparentemente, pode induzi-la. Então, por exemplo, a indução (ou estimulação) da atividade da PGP pela rifampicina dentro das células da mucosa intestinal faz com que a digoxina seja ejetada para dentro do intestino mais vigorosamente – isso resulta em queda dos níveis de digoxina no plasma. Em contraste, a ciclosporina inibe a atividade da glicoproteína dentro das células tubulares renais; consequentemente, a quantidade de digoxina excretada é reduzida, causando um aumento nos níveis de digoxina séricos.

INTERAÇÕES FARMACODINÂMICAS

As interações farmacodinâmicas são aquelas em que a resposta à droga A é modificada pela adição da droga B. Essas interações podem ser diretas, quando acontecem ao nível do receptor, ou indiretas, quando ocorrem entre drogas com mecanismos de ação diferentes, sem envolver o receptor. Nas interações farmacodinâmicas diretas, as drogas competem diretamente por receptores específicos (p. ex., um 2-agonista, como o salbutamol, e um betabloqueador, como o propranolol); entretanto, na maioria das vezes, as interações farmacodinâmicas acontecem de forma indireta, envolvendo outros mecanismos.

A administração simultânea de fármacos com efeitos farmacológicos semelhantes poderá resultar em *resposta aditiva* terapêutica ou tóxica, na qual o efeito combinado dos dois fármacos é igual à soma do efeito de cada agente isolado, ou em *resposta potencializada*, na qual o efeito combinado das drogas excede a soma dos efeitos de cada droga isoladamente, sendo a interação farmacodinâmica com efeito aditivo a mais comum (Tab. 8.7). A potencialização de efeitos pode ser benéfica quando permite a redução da dose de uma droga mais tóxica sem prejuízo da eficácia terapêutica.

Fármacos com efeitos farmacológicos opostos podem reduzir a resposta do organismo a um ou a ambos, caracterizando o **antagonismo** (ver Tab. 8.8). Uma classificação mais completa deve incluir os seguintes mecanismos:

a) *Antagonismo químico*: duas substâncias se combinam em solução, de modo que o efeito do fármaco ativo é perdido. Entre os exemplos, destaca-se o uso de agentes quelantes que se ligam a metais pesados e, assim, reduzem a sua toxicidade.
b) *Antagonismo competitivo* (por bloqueio dos receptores): uma substância se liga seletivamente a determinado tipo de receptor sem ativá-lo, porém com a peculiaridade de impedir a ligação do agonista. As duas substâncias competem entre si, visto que o receptor só pode ligar uma molécula de cada vez.
c) *Antagonismo não competitivo* (por bloqueio da ligação receptor-efetor): o antagonista bloqueia, em algum ponto, a cadeia de eventos que leva à res-

TABELA 8.7
Exemplos de interações aditivas, potencializadas e por toxicidade combinada

	Fármaco(s)	Associado(s) com	Efeito
Aditivas	Anticolinérgicos	Antiparkinsonianos, butirofenonas, fenotiazínicos, antidepressivos tricíclicos	Aumento dos efeitos anticolinérgicos, íleo adinâmico, psicoses tóxicas
	Anti-hipertensivos	Antianginosos, vasodilatadores, fenotiazínicos	Aumento dos efeitos anti-hipertensivos, hipotensão ortostática
	Depressores do SNC	Álcool, antieméticos, anti-histamínicos, hipotensores	Prejuízo das habilidades psicomotoras, redução do estado de alerta, depressão respiratória, coma, morte
	Metotrexato	Cotrimoxazol	Megablastose da medula óssea devido ao antagonismo do ácido fólico
	Suplemento de potássio	Diuréticos poupadores de potássio (triantereno)	Hipercalemia pronunciada
Potencializadas	Álcool	Antiepilépticos em geral, antidepressivos tricíclicos, benzodiazepínicos	Aumento excessivo dos efeitos depressores do SNC
	Álcool	Paracetamol	Uso prolongado de álcool pode potencializar toxicidade hepática do paracetamol
	Cocaína	Catecolaminas	Vasoconstrição e estimulação cardíaca
Toxicidade combinada	Drogas nefrotóxicas	Gentamicina ou tobramicina com cefalotina	Aumento da nefrotoxicidade
	Isoniazida	Rifampicina	Aumento da hepatotoxicidade

TABELA 8.8
Exemplos de interações antagônicas

Fármaco(s)	Associado(s) com	Efeito
Anti-inflamatórios não esteroidais (em geral)	Anti-hipertensivos	Redução do efeito anti-hipertensivo devido à inibição, pelo anti-inflamatório, das prostaglandinas vasodilatadoras
Anticoagulantes	Vitamina K	Bloqueio dos efeitos anticoagulantes
Fármacos hipoglicemiantes	Glicocorticoides	Bloqueio dos efeitos hipoglicemiantes
Morfina	Naloxona	Diminuição do efeito da morfina devido à competição pelo receptor
Tramadol	Ondansetrona	Diminuição do efeito do tramadol devido ao bloqueio dos receptores

posta pelo agonista. Assim, por exemplo, certas substâncias, como o verapamil e a nifedipina, impedem o influxo de íons-cálcio através da membrana celular, com bloqueio não específico da contração do músculo liso produzida por outras substâncias.

d) *Antagonismo fisiológico*: é um termo amplamente utilizado para descrever a interação de duas substâncias cujos efeitos opostos no organismo tendem a anular uma a outra. Por exemplo, a histamina atua sobre os receptores das células parietais da mucosa gástrica, estimulando a secreção de ácido, enquanto o omeprazol bloqueia esse efeito ao inibir a bomba de prótons; pode-se dizer que as duas substâncias atuam como antagonistas fisiológicos.

Modificações no equilíbrio hidreletrolítico resultantes da ação de um fármaco também podem alterar secundariamente os efeitos de outras drogas, constituindo-se importante mecanismo gerador de interações farmacodinâmicas. Exemplos dessa situação estão presentes na Tabela 8.9.

TABELA 8.9
Exemplos de interações provocadas por distúrbios do equilíbrio hidreletrolítico

Fármaco(s)	Associado(s) com	Efeito
Digital	Diuréticos espoliadores de potássio	Toxicidade digitálica relacionada a alterações do equilíbrio iônico no miocárdio
Cloreto de lítio	Tiazídicos e diuréticos relacionados	Aumento dos níveis séricos do lítio; possível intoxicação
Diuréticos espoliadores de potássio	Antiarrítmicos que prolongam o intervalo QT (quinidina, procainamida)	Risco aumentado de arritmias devido à hipopotassemia
Corticosteroides		
Purgativos		

INTERAÇÃO DE MEDICAMENTOS E FITOTERÁPICOS

Segundo dados da Organização Mundial de Saúde (OMS), cerca de 80% da população mundial utiliza produtos de origem natural para combater problemas como hipertensão, queimaduras, gripe, tosse, constipação, entre outros. A Tabela 8.10 mostra de forma resumida algumas interações que ocorrem com esses produtos.

TABELA 8.10
Interações com fitoterápicos

Fitoterápico	Associado com	Efeito
Alcachofra (*Cynara scolymus* L.)	Furosemida, clortalidona, hidroclorotiazida, indapamida	Como a alcachofra atua na diurese, incluindo a excreção de potássio, existe a possibilidade de desencadeamento de níveis baixos de potássio na corrente sanguínea gerando a hipocalemia
Alho (*Allium sativum* L.)	Anticoagulantes orais, antiplaquetários	Pode ocorrer aumento do tempo de sangramento
	Hipoglicemiantes (insulina e glipizida)	O alho pode intensificar o efeito dessas drogas, causando hipoglicemia
	Saquinavir	O alho pode diminuir os níveis plasmáticos dessa droga, tornando seu efeito terapêutico menos eficaz, o que pode ocorrer com outras drogas antirretrovirais
Boldo, Boldo-do-chile (*Peumus boldus* Molina)	Anticoagulantes	Pacientes que estão sob a terapia de anticoagulantes não devem ingerir concomitantemente medicamentos contendo boldo pela ação aditiva à função antiplaquetária de anticoagulantes
Camomila (*Matricaria recutita* L.)	Anticoagulantes	A camomila interage com anticoagulantes (como a varfarina) e aumenta o risco de sangramento
	Barbitúricos	Com barbitúricos (fenobarbital) e outros sedativos, a camomila pode intensificar ou prolongar a ação depressora do sistema nervoso central
Cáscara-sagrada (*Rhamnus purshiana* D.C.)	Diuréticos tiazídicos	O seu uso concomitante com diuréticos tiazídicos não é recomendado, já que pode ocorrer excessiva perda de potássio, resultando em quadro de hipocalemia
	Glicosídeos cardiotônicos	Desequilíbrio de eletrólitos, o que pode potencializar o efeito de glicosídeos cardiotônicos
Castanha-da-índia (*Aesculus hippocastanum* L.)	AAS, varfarina, heparina, clopidogrel, AINEs (ibuprofeno ou naproxeno)	Teoricamente, a semente de castanha-da-índia aumenta o risco de sangramentos quando utilizada com essas drogas
	Hipoglicemiantes orais, insulina	Em estudos baseados em animais, a castanha-da-índia pode intensificar o efeito hipoglicemiante dessas drogas

(continua)

TABELA 8.10 (continuação)
Interações com fitoterápicos

Fitoterápico	Associado com	Efeito
	Estrogênio, contraceptivos orais	Essa planta pode desencadear interação com essas drogas porque os princípios ativos ocupam os receptores estrogênicos, onde, seletivamente, suprimem a secreção de LH
	Anti-hipertensivos	Essa planta pode potencializar o efeito de medicamentos anti-hipertensivos, causando, assim, hipotensão
Cimicífuga (*Cimicifuga racemosa* (L.) Nutt.)	Tamoxifeno	Pode ocorrer potencialização do tamoxifeno, porém mais estudos deverão ser conduzidos para elucidar melhor essa possibilidade
	Dissulfiram, metronidazol	Teoricamente, em razão da presença de álcool nas soluções extrativas contendo essas drogas, o uso concomitante pode desencadear náusea ou vômito
Equinácea (*Echinacea purpurea* Moench)	Esteroides anabolizantes, metotrexato, cetoconazol, amiodarona	Quando administrados concomitantemente, o risco de hepatotoxicidade é aumentado
	Contraceptivos orais	A possível interação medicamentosa entre o hipérico e os contraceptivos orais pode resultar em sangramentos e, até mesmo, em gravidez indesejada
Erva-de-são-joão (*Hypericum perforatum* L.)	Lansoprazol, omeprazol, piroxicam, sulfonamida	A administração de hipérico com essas drogas pode aumentar a fotossensibilidade
	Ciclosporina, indinavir	Quando administrada com essas drogas, os níveis sanguíneos podem ser reduzidos, gerando consequências graves
Erva-doce, Anis (*Pimpinella anisum* L.)	Drogas hipnóticas	Quando administrada com drogas hipnóticas, pode prolongar o efeito delas
	Sucralfato, ranitidina, lansoprazol	Há evidências de que o gengibre estimula a produção de ácido clorídrico estomacal e, como consequência, em teoria, pode comprometer a ação dessas drogas
Gengibre (*Zingiber officinale* Rosc.)	AAS, varfarina, heparina, clopidogrel, AINEs (ibuprofeno, naproxeno)	Teoricamente o gengibre pode aumentar o risco de sangramento quando administrado conjuntamente com essas drogas
	Hipoglicemiantes orais, insulina	Existe a possibilidade de diminuição dos níveis de glicose no sangue, podendo, portanto, interferir nesses medicamentos
Ginkgo (*Ginkgo biloba* L.)	AAS, clopidogrel, varfarina, heparina, AINEs (ibuprofeno, naproxeno)	O uso de ginkgo pode potencializar a ação dessas drogas, aumentando, assim, o risco de sangramentos
	Fenitoína	A administração do ginkgo pode diminuir a ação de antiepilépticos

(continua)

TABELA 8.10 (continuação)
Interações com fitoterápicos

Fitoterápico	Associado com	Efeito
Ginkgo (*Ginkgo biloba* L.)	Antidepressivos (IMAOs)	Intensifica a ação farmacológica dessas drogas e dos seus efeitos colaterais, como cefaleia, tremores e surtos maníacos
	Sertralina	Quando usado com sertralina, pode desencadear aumento nos batimentos cardíacos, hipertermia, sudorese intensificada, rigidez muscular e agitação
Ginseng (*Panax ginseng* C. A, Meyer)	Varfarina	Estudos em humanos sugerem que o ginseng pode reduzir a ação anticoagulante da varfarina
	AAS, heparina, clopidogrel, AINEs	Aumento do risco de sangramento
	Hipoglicemiantes	Pode diminuir os teores de açúcar no sangue, efeito que pode ser intenso em diabéticos, demandando maiores cuidados ao usuário de medicamento hipoglicemiante
	IMAOs	O uso de ginseng com essas drogas pode desencadear tremores, cefaleias e insônias
Guaraná (*Paullinia cupana* H.B.K.)	Analgésicos	Potencializa a ação de analgésicos
	Anticoagulantes	O guaraná pode inibir a agregação de plaquetas, aumentando o risco de sangramento
Hortelã-pimenta (*Mentha piperita* L.)	Suplementos com ferro	Estudos recentes em modelos animais relatam que a absorção de ferro pelas proteínas sanguíneas foi inibida quando chás de hortelã-pimenta foram administrados, o que pode exigir precaução na administração dessa planta em pacientes anêmicos ou em crianças
Kava-kava (*Piper methysticum* Forst)	Esteroides anabolizantes, amiodarona, metotrexato, paracetamol, cetoconazol	Baseado em relatos clínicos de toxicidade hepática, incluindo hepatite, cirrose e insuficiência hepática, há possibilidade de ocorrência de danos hepáticos se essa planta for administrada com essas drogas
	Levodopa	A kava-kava pode reduzir a eficácia da levodopa, pois antagoniza o efeito da dopamina
	Álcool, barbitúricos, benzodiazepínicos e agentes psicoativos	Potencialização da ação dessas drogas, que atuam no sistema nervoso central
	Diuréticos	Essa planta possui propriedade diurética, e, por essa razão, o seu uso com essas drogas pode desencadear ação aditiva
Maracujá (*Passiflora incarnata* L.)	IMAOs	O uso dessa planta com drogas inibidoras da monoaminoxidase pode causar efeito aditivo

(continua)

TABELA 8.10 (continuação)
Interações com fitoterápicos

Fitoterápico	Associado com	Efeito
Salgueiro (*Salix alba* L.)	Paracetamol	Ervas contendo salicilatos, quando utilizadas com paracetamol, podem resultar em nefrotoxicidade, particularmente quando utilizadas em doses elevadas; deve-se acrescentar que o uso do paracetamol com salicilatos pode produzir efeito aditivo sobre a inibição da função plaquetária
	Suplementos com ferro	A presença de taninos nessa planta pode interferir na absorção de ferro a partir de medicamentos ou alimentos
Sene (*Senna uniflora* Mill.)	Glicosídeos cardiotônicos	Uma consequência da ação terapêutica da droga é o aumento da perda de potássio, que pode potencializar os efeitos de glicosídeos cardiotônicos
	Quinidina	Existindo a hipocalemia, por uso prolongado abusivo como laxativo, pode ocorrer intensificação da ação de fármacos antiarrítmicos, como a quinidina, que afeta os canais de potássio
Saw palmetto (*Serenoa repens* [Bartram] J. K. Small)	Estrogênios	O saw palmetto possui ação hormonal oposta à da testosterona e pode interagir com estrógenos presentes na terapia de reposição hormonal e em contraceptivos orais
	AAS, varfarina, heparina, clopidogrel, AINEs	Baseado em relatos clínicos, o saw palmetto pode aumentar o risco de sangramento quando administrado conjuntamente com essas drogas
Tanaceto (*Tanacetum parthenium* Sch. Bip.)	AAS, varfarina, heparina, clopidogrel, AINEs	O tanaceto apresenta atividade anticoagulante e, por essa razão, se administrado conjuntamente a drogas anticoagulantes de uso oral, pode aumentar o risco de sangramentos espontâneos por ação sinérgica
	Suplementos com ferro	Diminuição da absorção do ferro, por formação de complexos com ele.
Valeriana (*Valeriana officinalis*)	Benzodiazepínicos, barbitúricos, narcóticos, alguns antidepressivos, álcool, anestésicos	A valeriana possui ação sedativa, e essa propriedade pode ser potencializada quando utilizada com essas drogas, promovendo, assim, maior tempo de sedação
	Metronidazol, dissulfiram	As soluções extrativas apresentam álcool, o que pode causar náuseas ou vômitos quando administradas com essas drogas

AAS, ácido acetilsalicílico; AINEs, anti-inflamatórios não esteroidais; IMAOs, inibidores da monoaminoxidase.

PREVENÇÃO DE REAÇÕES ADVERSAS DECORRENTES DE INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O processo de maximizar os benefícios e minimizar os riscos da terapia medicamentosa é complexo, e existem muitos passos em que erros podem ocorrer. A ocorrência de algumas interações medicamentosas indesejáveis pode ser evitada se identificarmos os passos a seguir no processo de prevenção. Ao se observar efeitos inesperados em pacientes tratados com mais de uma droga, a principal tarefa do médico é determinar se houve interação medicamentosa e a amplitude de seu efeito. Histórias meticulosas sobre o uso de fármacos são importantes, porque os pacientes podem utilizar fármacos ou ervas medicinais ou outras substâncias sem prescrição, prescritos por outro médico ou para uso de outro paciente. Deve-se atentar também que algumas drogas são prescritas "quando necessário" ou são utilizadas por conta própria, como, por exemplo, os analgésicos, e podem potencialmente criar uma interação medicamentosa transitória ou esporádica, tornando mais difícil a identificação dessas interações.

Na suspeita de interação medicamentosa indesejável e clinicamente significativa, deve-se suspender os fármacos desnecessários, reajustar as doses dos fármacos supostamente implicados ou trocá-los no caso de reação adversa grave. Dosagens séricas são muito úteis no reescalonamento de doses, na identificação de adesão ao tratamento e no monitoramento de fármacos de estreita janela terapêutica que não podem ser substituídos e que são imprescindíveis ao tratamento. Deve-se lembrar sempre que, em geral, os níveis plasmáticos não mostram a fração livre da droga, e interações medicamentosas por mecanismos que envolvem competição pela ligação às proteínas plasmáticas não costumam ser adequadamente detectadas por esse método.

É quase impossível lembrar-se de todas as interações clinicamente importantes conhecidas e como elas ocorrem, mas existem alguns princípios gerais muito úteis e que devem ser memorizados:

1. Monitorar as drogas que possuem janela terapêutica estreita ou que exigem níveis sanguíneos estáveis ou controlados, como acontece com anticoagulantes, antiepilépticos, anti-infecciosos, citotóxicos, glicosídeos digitálicos, hipoglicemiantes, imunossupressores;
2. Lembrar das drogas que são indutores enzimáticos, tais como fenitoína, carbamazepina, barbitúricos, rifampicina; ou inibidores enzimáticos, como a cimetidina;
3. Refletir sobre a farmacologia da droga de modo que certos problemas (p. ex., depressão aditiva do sistema nervoso central) não sejam ignorados. Pensar também sobre o que pode acontecer quando se usam drogas que afetam simultaneamente os mesmos receptores;
4. Lembrar que os idosos são mais suscetíveis às interações devido à redução das funções hepática e renal, das quais depende a depuração das drogas;
5. Evitar as prescrições do tipo "se necessário", especialmente nos pacientes idosos ou em uso de politerapia;
6. Fazer um recordatório de todas as substâncias usadas pelo paciente, mesmo as não prescritas pelo próprio médico, durante cada consulta médica.

REFERÊNCIAS

Abarca J, Colón LR, Wang VS, Malone DC, Murphy JE, Armstrong EP. Evaluation of the performance of drug-drug interaction screening software in community and hospital pharmacies. J Manag Care Pharm. 2006;12(5):383-9.

Bailie GR, Johnson CA, Mason NA, Peter WLS. MedFacts: pocket guide of drug interactions [Internet]. 2nd ed. [USA]: Nephrology Pharmacy Associates; 2004 [capturado 2009 Oct 16]. Disponível em: http://www.nephrologypharmacy.com/downloads/druginteraction2e.pdf

Barros HMT, Albuquerque BM, Clausell NO, Corleta OC, Klink C, Rossi Filho RI, et al. Prescrição de medicamentos em um hospital-escola de Porto Alegre. Rev Ass Med Brasil. 1982;28(11/12):238-40.

Bittencourt MO, Cruz MS, Castilho SR. Problemas com a utilização de medicamentos: estudo piloto em hospital psiquiátrico do Rio de Janeiro. Rev Bras Farm. 2004;85:37-9.

Borda IT, Slone D, Hick H. Assessment of adverse reactions within a drug surveillance program. JAMA. 1968;205:645-7.

Boston Collaborative Drug Surveillance Program. Adverse drug interactions. JAMA. 1972;220:1238-1239.

Carvalho JM, Magarinos-Torres R, Osório-de-Castro CGS. Estudos de utilização de medicamentos em hospitais brasileiros: uma revisão bibliográfica. Rev Bras Farm. 2007;88(22):77-82.

Classen DC, Pestotnik SL, Evans RS, Lloyd JF, Burke JP. Adverse drug events in hospitalized patients: excess length of stay, extra costs, and attributable mortality. JAMA. 1997;277:301-6.

Cruciol-Souza JM, Thomson JC. A pharmacoepidemiologic study of drug interactions in a Brazilian teaching hospital. Clinics. 2006;61(6):515-20.

Fonseca AL. Interações medicamentosas. 4. ed. Rio de Janeiro: EPUC; 2008.

Galvão C. O idoso polimedicado: estratégias para melhorar a prescrição. Rev Port Clin Geral. 2006;22:747-52.

Grahame-Smith DG, Aronson JK. Tratado de Farmacologia e Farmacoterapia. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004.

Hardman JG, Limbird LE. Goodman & Gilman: as bases da terapêutica. 10. ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill; 2003.

Horn JR, Hansten PD. Sources of error in drug interactions: the swiss cheese model. Pharm Times 2004;3(7697):53-4.

Jornal Brasileiro de Medicina. DEF: Dicionário de Especialidades Farmacêuticas 2007/08. Rio de Janeiro: Publicações Científicas; 2007.

Juurlink DN, Mamdani M, Kopp A, Laupacis A, Redelmeier, DA. Drug-drug interactions among elderly patients hospitalized for drug toxicity. JAMA. 2003;289(13):1652-58.

Katzung BG. Farmacologia básica & clínica. 9. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2006.

Kawano DF, Pereira LRL, Ueta JM, Freitas O. Acidentes com os medicamentos: como minimizá-los? Rev Bras Cienc Farm. 2006;42(4):487-95.

Machado ARL. Antifúngicos. In: Fuchs FD, Wannmacher L, Ferreira MBC. Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004. p. 431-49.

Meiners M, Bergsten-Mendes G. Prescrição de medicamentos para crianças hospitalizadas: como avaliar a qualidade? Rev Assoc Med Bras. 2001;47(4):332-7.

Miyasaka L, Atallah A. Risk of drug interaction: combination of antidepressants and other drugs. Rev Saude Publica. 2003;37(2):212-5.

Mosegui GBG, Rozenfeld S, Veras RP, Vianna CMM. Avaliação da qualidade do uso de medicamentos em idosos. Rev Saude Publica. 1999;33(5):437-44.

Nicoletti MA, Oliveira-Júnior MA, Bertasso CC, Caporossi PY, Tavares APL. Principais interações no uso de medicamentos fitoterápicos. Infarma. 2007;19(1/2):32-40.

Osório-de-Castro CGS, Teixeira CC. Interações medicamentosas. In: Fuchs FD, Wannmacher L, Ferreira MBC. Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004. p. 67-72.

Pivatto Júnior F, Godoy DB, Pires DFS, Pietrobon E, Rosa FTA, Saraiva JS, et al. Potenciais interações medicamentosas em prescrições de um hospital-escola de Porto Alegre. Rev AMRIGS. 2009;53(3):251-6.

Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Moore PK. Farmacologia. 5. ed. Philadelphia: Elsevier; 2004.

Rossignoli PS, Guarido CF, Cestari IM. Ocorrência de interações medicamentosas em unidade de terapia intensiva: avaliação de prescrições médicas. Rev Bras Farm. 2006;87:104-7.

Secoli SR. Interações medicamentosas: fundamentos para a prática clínica da enfermagem. Rev Esc Enf USP. 2001;35(1):28-34.

Sehn R, Camargo AL, Heineck I, Ferreira MBC. Interações medicamentosas potenciais em prescrições de pacientes hospitalizados. Infarma. 2003;15(9-10):77-81.

Silva P. Farmacologia. 7. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2006.

Silva P. Interações medicamentosas. In: Silva P. Farmacologia. 7. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2006.

Smith JW, Seidl LG, Cluff LE. Studies on the epidemiology of adverse drug reactions. V. Clinical factors influencing susceptibility. Ann Intern Med. 1966;65:629-40.

Stanaszek WF, Franklin CE. Survey of potential drug interaction incidence in an outpatient clinic population. Hosp Pharm. 1978;13(5):255-63.

Stockley IH. Stockley's drug Iinteractions. 7. ed. London: Pharmaceutical Press; 2005. Versão eletrônica.

Thomson Heathcare. Base de Dados Micromedex. New York; c2009.

9

MONITORAÇÃO TERAPÊUTICA DE MEDICAMENTOS

Helena M. T. Barros
Elvino Barros
Luciana Rizzieri Figueiró
Luana Freese

A monitoração terapêutica, sérica ou plasmática, permite o ajustamento das doses administradas, a fim de se obter concentrações acima do nível mínimo terapêutico e abaixo dos níveis tóxicos, tendo como objetivos:

a) monitorar o uso de doses e intervalos corretos;
b) monitorar a adesão ao tratamento prescrito;
c) avaliar a eficácia da terapêutica instituída;
d) minimizar os efeitos adversos;
e) encorajar o uso do tratamento de manutenção;
f) determinar diferenças de metabolismo entre indivíduos.

Antes de solicitar a coleta de sangue ou outro material biológico é preciso assegurar-se da necessidade da monitoração. Devem ser considerados o custo da determinação, o risco e o desconforto para o paciente e a utilidade da informação obtida. Superada essa fase, considera-se que, em algumas situações, por exemplo nas reações de hipersensibilidade, não há correlação entre os níveis e o efeito observado. Na maioria das outras situações, existe correlação entre as concentrações da droga e os efeitos terapêuticos ou colaterais e tóxicos.

A amostra de sangue poderá ser coletada em dois diferentes momentos:

- No pico de absorção do medicamento ($C_{máx}$);
- No momento em que seu valor está mais baixo (antes da dose seguinte do medicamento). O nível mais baixo do medicamento, *trough level* na língua inglesa, traduzido como nível de vale, é utilizado para a maioria dos medicamentos, quando já foi atingido o estado de equilíbrio.

Para a maior parte dos medicamentos, o efeito desejado se correlaciona com o nível de vale. Muito raramente (em geral, para antibióticos) o efeito se correlaciona com o nível de pico. Na prática, níveis de vale são mais fáceis de obter-se do que os níveis de pico. Sempre será preciso considerar que não basta solicitar somente uma dosagem ou que não é suficiente solicitar a dosagem sem considerar a quantidade de droga administrada, o regime terapêutico, a via de administração e o momento da coleta em relação ao momento da última dose. Sem essas informações, os valores de referência não podem ser adequadamente interpretados.

A determinação da concentração dos fármacos pode ser importante na confirmação diagnóstica da *toxicidade*. Nesses casos, a amostra deve ser coletada no momento da suspeita de intoxicação. Essa determinação no momento de pico será útil para avaliar a *biodisponibilidade* dos medicamentos.

- Para drogas usadas por infusão venosa, a amostra do sangue deve ser retirada 30 a 60 minutos após a infusão.
- Na administração intramuscular, a amostra pode ser retirada 2 a 4 horas após a administração.
- Na ingestão oral, a amostra de sangue pode ser coletada 2 a 3 horas após a administração oral, exceto para drogas de liberação intestinal lenta.

No início de um tratamento, a determinação da concentração de um fármaco poderá esclarecer o momento em que ele atingiu os *níveis terapêuticos estáveis* e desejados. Isso ocorre quando há um equilíbrio entre a velocidade de administração e a velocidade de eliminação do medicamento (estado de equilíbrio), o que ocorre passadas 5 a 7 meias-vidas.

Além de ser útil para avaliar a *adesão* do paciente ao tratamento proposto, a determinação da concentração do fármaco pode ser utilizada para *individualizar a dose do tratamento*. Nesses casos, só será útil se a coleta for realizada imediatamente antes da próxima dose. No entanto, será preciso ter certeza de que já se atingiu o estado de equilíbrio.

Conhecendo-se a dose administrada e a concentração de tal dose no plasma ou no soro do paciente, pode-se calcular a nova dose a ser administrada partindo-se da concentração que se quer obter por meio de uma regra de três:

$$\frac{\textbf{Concentração mensurada}}{\textbf{Concentração desejada}} = \frac{\textbf{Dose administrada}}{\textbf{Nova dose}}$$

A monitoração terapêutica é útil no acompanhamento do tratamento de algumas doenças, especialmente aquelas onde existe insuficiência hepática ou renal, principais órgãos responsáveis pela eliminação de medicamentos (Quadro 9.1).

Para que a determinação dos níveis séricos ou plasmáticos de um medicamento seja útil, deve haver boa correlação entre a concentração e o efeito, bem como com os efeitos adversos, especialmente se há poucos indicadores clínicos específicos de toxicidade (Quadro 9.2). Essa determinação é especialmente útil para alguns medicamentos:

- Antibióticos
- Antiepilépticos
- Antidepressivos e lítio
- Antipsicóticos
- Imunossupressores
- Digoxina e antiarrítmicos
- Aminofilina

- Antirretrovirais – inibidores da protease (IP) e inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa (INNTR). Os antirretrovirais da classe dos inibidores nucleosídeos da transcriptase reversa não têm indicação para monitoramento, pois requerem fosforilação intracelular para tornarem-se farmacologicamente ativos. Dessa forma, suas concentrações plasmáticas não se correlacionam com a eficácia.

QUADRO 9.1
Indicações de monitoração sérica de medicamentos

- Medicamentos com baixos índices terapêuticos ou com margem terapêutica estreita
- Medicamentos com início lento de ação
- Medicamentos com grande variação interindividual da relação dose-nível sérico
- Variações genéticas individuais que interferem na metabolização do medicamento
- Dificuldade de estabelecer a dose eficaz, não tóxica, de forma empírica
- Doença hepática ou renal que pode modificar a farmacocinética do medicamento
- Suspeita de não adesão ao tratamento
- Suspeita de interação medicamentosa
- Avaliação médico-legal
- Determinação ou confirmação de efeito clínico ou tóxico
- Avaliação de drogas que apresentam efeitos adversos semelhantes aos da doença

QUADRO 9.2
Interpretação de resultados de monitoração de medicamentos

Concentrações menores do que as antecipadas
- Não adesão ao tratamento
- Erros da dose ou do regime
- Uso do medicamento de maneira errada
- Baixa absorção por uso junto/fora das refeições
- Baixa biodisponibilidade da preparação farmacêutica
- Metabolismo rápido do medicamento (alteração genética ou interação)
- Volume de distribuição aumentado
- Não atingiu o equilíbrio
- Momento inadequado da coleta

Concentrações maiores do que as antecipadas
- Erros da dose ou do regime terapêutico
- Uso do medicamento de maneira errada (liberação imediata ao invés de liberação lenta)
- Maior absorção por uso junto/fora das refeições
- Grande biodisponibilidade da preparação farmacêutica
- Eliminação (metabolismo ou excreção renal) menor do medicamento
- Volume de distribuição diminuído
- Momento inadequado da coleta

Concentrações corretas – sem resposta terapêutica
- Sensibilidade de receptores está diminuída
- Antagonismo de receptores por outras drogas

TABELA 9.1
Níveis e parâmetros farmacocinéticos dos antiepilépticos

Medicamento	Níveis terapêuticos	Níveis tóxicos	Meia-vida	Momento da coleta	Tempo para equilíbrio
Carbamazepina	4-12 µg/mL	> 12 µg/mL	15-30 h	Antes da tomada	3-8 dias
Clonazepam	10-50 ng/mL	> 80 ng/mL	20-60 h	Preferencialmente antes da tomada	5-10 dias
Gabapentina	12-15 µg/mL	> 20 µg/mL	5-7 h	Preferencialmente antes da tomada	1-2 dias
Lamotrigina	2,5-15 µg/mL	> 15 µg/mL	15-30 h	Preferencialmente antes da tomada	5-6 dias
Fenobarbital	15-40 µg/mL	> 40 µg/mL	50-140 h	Preferencialmente antes da tomada	> 14 dias
Fenitoína	10-20 µg/mL	> 25 µg/mL	20-40 h	Antes da tomada	4-8 dias
Ácido valproico	50-100 µg/mL	> 120 µg/mL	8-15 h	Antes da tomada	4 dias
Oxcarbazepina	12-35 µg/mL	> 35 µg/mL	8-15 h	Antes da tomada	2-3 dias
Topiramato	5-20 µg/mL	> 20 µg/mL	20-30 h	Preferencialmente antes da tomada	4 dias

TABELA 9.2
Níveis séricos e parâmetros farmacocinéticos dos analgésicos

Medicamento	Níveis terapêuticos	Níveis tóxicos	Meia-vida	Tempo para equilíbrio
Acetaminofeno	10-30 µg/mL	> 200 µg/mL (até 4 horas após o uso oral) 50 µg/mL (até 12 horas após o uso oral)	1-3 h	2-3 dias
Salicilatos	150-300 µg/mL	> 400 µg/mL	15-20min Metabólitos: Baixas doses: 3 h Altas doses: 5-6 h	5-7 dias

TABELA 9.3
Níveis e parâmetros farmacocinéticos dos antibióticos

Medicamento	Níveis terapêuticos		Níveis tóxicos	Meia-vida	Tempo para equilíbrio
	Pico	Vale			
Amicacina	Infecção séria: 20-30 µg/mL Infecção urinária: 15-20 µg/mL	Infecção: 1-4 µg/mL Infecção com risco de vida: 4-8 µg/mL	Pico: > 35 µg/mL Vale: > 10 µg/mL	2-3 h	10-15 h
Cloranfenicol	Meningite: 15-25 µg/mL Outras infecções: 10-20 µg/mL	Meningite: 5-15 µg/mL Outras infecções: 5-10 µg/mL	Pico: > 40 µg/mL	1,6-3,3 h	15 h
Gentamicina	Infecção séria: 6-10 µg/mL Infecções urinárias: 4-6 µg/mL	Infecção: 0,5-1 µg/mL Infecção com risco de vida: 1-2 µg/ml	> 2 µg/mL	2-3 h	15 h
Tobramicina	Infecção séria: 6-10 µg/mL Infecções urinárias: 4-6 µg/mL	Infecção: 0,5-1 µg/mL Infecção com risco de vida: 1-2 µg/ml	> 2 µg/mL	2-3 h	15 h
Vancomicina	25-40 µg/mL	5-12 µg/mL	Pico: > 80 µg/mL	6-4 h	24 h

TABELA 9.4
Níveis e parâmetros farmacocinéticos dos medicamentos usados em cardiologia e pneumologia

Medicamento	Níveis terapêuticos	Níveis tóxicos	Meia-vida	Momento da coleta	Tempo para equilíbrio
Digitoxina	10-30 ng/mL	> 35 ng/mL	160-215 h	6-12 h após a tomada	> 20 dias
Digoxina	0,5 ng/mL	> 2,5 ng/mL	38-48 h	Antes do equilíbrio: > 6 h após a tomada	5-7 dias
Lidocaína	1,5-5 µg/mL	> 6 µg/mL	1,5-2 h	12 h após o início de uso; a cada 24 horas	5-10 h
Quinidina	2-5 µg/mL	> 8 µg/mL	6-8 h	Antes da tomada	> 30 h
Teofilina	10-20 µg/mL	> 20 µg/mL	8-9 h	Pico: 1 h após a tomada	2 dias

TABELA 9.5
Níveis e parâmetros farmacocinéticos dos medicamentos usados em psiquiatria

Medicamento	Níveis terapêuticos	Níveis tóxicos	Meia-vida	Momento da coleta	Tempo para equilíbrio ou *washout#*
Lítio	0,6-1,2 mEq/L	> 1,5 mMol/L	18-24 h	8-12 h após a tomada	5 dias
Haloperidol	5-20 ng/mL	> 42 ng/mL	14-36 h	Pico: 3-6 h após a tomada	8 dias
Clozapina	200-400 ng/mL	> 1.000 ng/mL	6-17 h	Antes da tomada	4 dias
Imipramina	150-250 ng/mL	> 500 ng/mL	6-18 h	Antes da tomada	4 dias
Diazepam	0,2-1,5 µg/mL	Soma com metabólito > 2 ng/mL	20-50 h	Pico: 1 h após a tomada	7 dias
Fluoxetina	100-800 ng/mL	> 2.000 ng/mL	1-3 dias	Antes da tomada	> 10 dias
Norfluoxetina	100-600 ng/mL	> 2.000 ng/mL	1-3 dias	Antes da tomada	> 10 dias
Sertralina	30-190 ng/mL	> 190 ng/mL Dado não completamente disponível na literatura	24-26 h	Antes da tomada	5 dias
Metilfenidato	5-40 ng/mL	> 40 ng/mL	1-4 h	Antes da tomada	1 dia

(#) – Estimado em 5 meias-vidas.

TABELA 9.6
Níveis e parâmetros farmacocinéticos dos medicamentos imunosupressores

Medicamento	Níveis terapêuticos	Níveis tóxicos	Meia-vida	Momento da coleta
Ciclosporina	Geral: 100-400 ng/mL Transplantados: 100-300 ng/mL (rim) 200-350 ng/mL (fígado, coração, pâncreas)	> 400 ng/mL	5-18 h	12 h após a dose
Tacrolimus FK 506 (sangue total)	Transplantados: 5-20 ng/mL	Não estabelecido	12 h (indivíduos saudáveis) 21 h (indivíduos transplantados)	12-18 h após a dose, ou antes da tomada
Metotrexato	0,1-1 µmol/L (depende da abordagem terapêutica)	Alta dose: > 1 µmol/L Baixa dose: 0,02 µmol/L	Doses altas: 8-12 h Doses baixas: 3-10 h	24-72 h após infusão
Sirolimus	Uso concomitante com ciclosporina: 4-12 ng/mL Após a retirada da ciclosporina: 12-20 ng/mL transplantados: 16-24 ng/mL		62 h	

TABELA 9.7
Níveis e parâmetros farmacocinéticos dos medicamentos antirretrovirais – inibidores da protease (IP) e inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa (INNTR)

Medicamento	Níveis terapêuticos	Níveis tóxicos	Meia-vida
Atazanavir (IP)	150-850 ng/mL	*	3,1-9,1 h
Indinavir (IP)	100-500 ng/mL	1.000 ng/mL	1,05-2 h
Nelfinavir (IP)	800-600 ng/mL	*	3,5-5 h
Saquinavir (IP)	250-600 ng/mL	*	7-12 h
Ritonavir (IP)	1.500-2.100 ng/mL **	*	3-5 h
Nevirapina (INNTR)	3.400 ng/mL *	*	25-30 h (inicial: 45 h)
Efavirenz (INNTR)	1.000 ng/mL *	4.000 ng/mL	52-76 h

* Dados não encontrados na literatura.
** O ritonavir é usado como adjuvante. Essa faixa de concentração considera seu uso isoladamente.

REFERÊNCIAS

Armstrong VW, Streit F. Drug monitoring of Sirolimus and Everolimus. Lab Med. 2003;27(5/6):222-27.

Baselt RC. Biological monitoring methods for industrial chemicals. California: Biomedical Publications Davis; 1994.

Bezchlibnyk-Butler KZ, Jeffries JJ, Virani AS. Clinical handbook of psychotropic drugs. 17th ed. Ohio: Hogrefe; 2007.

Bommi EMGV, Raghoebar M, Tukker JJ. Kinetics of acetaminophen after single- and multiple-dose oral administration as a gradient matrix system to healthy male subjects. Biopharma Drug Dispos. 2006;12(5):355-66.

Bruton LL, Lazo JSL, Parker KL. Goodman & Gilman's. 11th ed. New York: McGraw-Hill; 2005.

De Leon J, Diaz FJ, Wedlund P, Josiassen RC, Cooper TB, Simpson GM. Haloperidol half-life after chronic dosing. J Clin Psychopharmacol. 2004;24(6):656-60.

Flomenbaum NE, Howland MA, Goldfrank LR, Lewin NA, Hoffman RS, Nelson LS. Goldfrank's toxicologic emergencies. 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2002.

Ford MD, Delaney KA, Ling LJ, Erickson T. Clinical toxicology. Philadelphia: Saunders Company; 2001.

França GV. Medicina legal. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara koogan; 1998.

Johannessen SI, Tomson T. Pharmacokinetic variability of newer antiepileptic drugs: when is monitoring needed? Clin Pharmacokinet. 2006;45(11):1061-75.

Korolkovas A, França FFAC. Dicionário Terapêutico Guanabara. 12. ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan; 2005.

Lacy CF, Armstrong LL, Goldman MP, Lance LL. Drug information handbook. 15th ed. Ohio: Lexi-Comp.; 2007.

Leiking JB, Paloucek FP. Poisoning & toxicology compendiun. Ohio: Lexi-comp.; 1998.

Luina MV, Kuksb PFM, Burgera M. Use of therapeutic drug monitoring in HIV disease. Curr Opin HIV and AID. 2008;3(3):266-71.

Morse GD, Catanzaro LM, Acosta EP. Clinical pharmacodynamics of HIV-1 protease inhibitors: use of inhibitory quotients to optimise pharmacotherapy. Lancet Infect Dis. 2006;6(4):215-25.

Önal A. Analysis of antiretroviral drugs in biological matrices for therapeutic drug monitoring. J Food Drug Analys. 2006;14(2):99-119.

Pincus MR, Abraham NZ. Toxicology and therapeutic drug monitoring. In: Henry JB, ed. Clinical diagnosis and management by laboratory methods. 20th ed. Philadelphia: WS Saunders; 2001.

Theis JGW, Sidhu J, Pamer J, JOB S, Bullman J, Ascher J. Lack of pharmacokinetic interaction between oxcarbazepine and lamotrigine. Neuropsychopharmacology. 2005;30(12):2269-74.

10 INFORMAÇÕES MÉDICAS SOBRE DROGAS DE ABUSO

Maristela Ferigolo
Luciana Signor
Simone Fernandes
Helena M. T. Barros

O médico, eventualmente, é o único profissional da área da saúde que tem oportunidade de executar a triagem do uso de álcool, do tabaco e de outras drogas em exames de rotina. Essa triagem é importante para evitar interações do uso das drogas com a prescrição de outros medicamentos. Contudo, é uma expectativa dos pacientes que seja feito o diagnóstico de uso problemático ou de dependência para encaminhamento ou intervenção. Os questionamentos podem ser feitos para todos os pacientes, em exames de saúde de rotina, antes de serem prescritos medicamentos, ou no caso de haver sintomatologia que possa ser devida ao uso de álcool ou de tabaco.

O médico generalista ou especialista em áreas clínicas, cirúrgicas, de adultos ou de crianças tem um papel muito importante no diagnóstico precoce e recomendações consequentes, porque a frequência do uso de álcool e de tabaco, no ano anterior à entrevista, relatado pela população brasileira é maior do que 50%. São dependentes de álcool 9 a 10% da população acima de 12 anos, e são dependentes de tabaco outros 10% dessa mesma população. São consumidores de risco ou problemáticos de álcool em torno de 32% da população, e mais de 12% fazem uso diário de álcool. As estatísticas de uso de álcool são mais elevadas nos pacientes de ambulatórios ou hospitalizados do que na população em geral, visto que o álcool e o tabaco são a causa de inúmeras patologias ou estão associadas a elas.

O uso problemático de álcool ou o seu abuso devem ser extensivamente investigados em todos os pacientes, principalmente naqueles com queixas e com diagnósticos na esfera gastrintestinal, cardiovascular, de acidente vascular cerebral, de câncer, de impotência, de suspeita de síndrome alcoólica fetal e de eventos traumatológicos ou violentos. O uso de tabaco deve ser investigado mais cuidadosamente em pacientes com doenças cardíacas, vasculares, respiratórias, gastrintestinais e com tumores (especialmente de pulmão).

Toda a equipe de saúde, especialmente os médicos, devem realizar abordagem individual sobre dependência de drogas com os seguintes procedimentos:

- Perguntar
- Aconselhar
- Preparar e
- Acompanhar

Deve-se caracterizar qual o produto consumido, os dias da semana e os horários de uso, a quantidade consumida em cada uma das oportunidades e o desejo do paciente de manter ou de sair daquele hábito, para determinar não somente a intensidade do uso, mas os fatores da vida diária associados a ele. Essa avaliação será importante para os encaminhamentos de tratamento que se façam necessários. Podem ser mantidas duas etapas na entrevista sobre as drogas: inicialmente se caracteriza em como o paciente usa cada droga e se ele é dependente dela(s), e, em seguida, na verificação dos possíveis problemas já existentes pelo uso da droga.

Etapa 1 – Caracterizar o padrão de uso de álcool

1. Perguntar sobre uso de álcool para todos os pacientes:
   a) Você ingere bebidas alcoólicas como cervejas, vinhos, cachaça ou licor?
   b) Em geral, em quantos dias de uma semana consome essas bebidas?
   c) Qual o número máximo de doses que consumiu de uma vez no último mês?
   d) No dia em que você bebe, quantas doses são consumidas?
   e) Já apresentou embriaguez em alguma ocasião?
   f) Já sofreu acidentes estando sob a ação do álcool?
   g) Tem história familiar de alcoolismo?
2. Aplicar o CAGE para avaliar a dependência de álcool
   a) C – "***C**ut down*" (redução)
   b) A – "***A**nnoyed*" (aborrecido, incomodado)
   c) G – "***G**uilty*" (culpado)
   d) E – "***E**ye opener*" (ao acordar)

A avaliação de problemas físicos e psicológicos relacionados ao uso de álcool envolve estabelecer o diagnóstico de severidade do consumo de álcool, que pode ser:

a) **triagem negativa ou de baixo risco de problemas com o uso de álcool para**
   a) homens que usam menos do que 14 doses por semana e menos do que quatro doses por ocasião;
   b) mulheres que usam menos do que sete doses por semana e menos do que três doses por ocasião e que não apresentam nenhuma ou somente uma resposta positiva no CAGE.

b) **de risco, mas sem problemas atuais:** quando o consumo está acima do avaliado como de baixo risco (homens: mais do que 14 doses por semana ou mais do que quatro doses por ocasião; mulheres: mais do que sete doses por semana ou mais do que três doses por ocasião ou uma ou mais respostas positivas no CAGE) ou quando há consumo em situações de alto risco, como ao operar máquinas, ao dirigir automóvel, ao executar tarefas perigosas e/ou ter história pessoal ou familiar de problemas por álcool.

c) **com problemas:** quando há 1 a 2 respostas positivas do CAGE no último ano; evidência de problemas médicos ou de comportamentais relacionados ao uso de álcool. Nesse caso, os procedimentos também envolvem revisão da história médica para hipertensão, para distúrbios do sono, para depres-

são, para trauma, para dor abdominal crônica, para disfunção hepática, para disfunção sexual, para *blackouts*, para uso de medicamentos, de tabaco e de drogas ilícitas. Nesses casos também é preciso perguntar sobre problemas interpessoais ou no trabalho: "A bebida já lhe causou algum problema com sua família, relacionado à capacidade de trabalho ou acidentes ou lesões?".

d) **com sinais de dependência do álcool:** quando há 3 a 4 respostas positivas do CAGE no último ano e/ou um ou mais sintomas de compulsão; falta de controle; alívio ao beber; tolerância; sinais de abstinência.
Nestes casos, as perguntas a seguir terão respostas positivas:

- Acontece de não conseguir parar de beber?
- Toma mais doses do que antes para ficar "alto"?
- Sente fortemente que precisa beber?
- Você muda seus planos para poder beber?
- Você está bebendo quantidades maiores de álcool do que há algum tempo?
- Você bebe pela manhã para diminuir tremores?

Deve-se também revisar:

- História familiar de problemas com álcool
- Padrão típico de beber
- História médica
- Problemas familiares ou de trabalho

Etapa 2 - Caracterizar o padrão de uso de outras drogas

Pergunte: "Alguma vez na sua vida já usou maconha, cocaína ou solventes (ou outras drogas)?"; "Ultimamente você está usando maconha, cocaína ou solventes (ou outras drogas)?"; "Com que frequência usa DROGA?*".

Caso se caracterize o uso de drogas, nessa parte do questionário, deve-se tentar estimar o grau de dependência ou uso problemático de drogas:

- Já lhe aconteceu de usar mais DROGA do que havia planejado?
- O uso de DROGA interfere (chegar no horário, sair mais cedo, faltar, menor eficiência) no seu trabalho?
- O seu uso de DROGA gera conflito com seus familiares?
- Você se sente deprimido, culpado ou com remorso depois de usar DROGA?
- Você consome a quantidade de DROGA que tem à mão até que o estoque termine?
- Você já pensou que teria sido melhor não ter usado a primeira dose de DROGA?
- Você já apresentou algum problema de saúde (sangramentos nasais, arritmias, dor no peito) ao usar a DROGA?

* Pode-se substituir a palavra DROGA pelo nome da droga a ser investigada.

- Depois de usar a DROGA você já apresentou dificuldade para dormir para a qual foi necessário usar outra droga ou bebida alcoólica?
- Você tem obsessão (vontade incontrolável) por conseguir a DROGA?
- Você tem ou já teve problemas financeiros pelo uso da DROGA?
- Você já apresentou euforia antecipatória só de pensar em usar a DROGA?
- Já lhe aconteceu de ficar pensando em usar a DROGA quando estava acompanhado de amigos ou familiares?
- Já lhe aconteceu de usar a DROGA enquanto estava sozinho?
- Já lhe aconteceu de achar que as pessoas estão falando sobre você ou lhe observando?
- Você usa quantidades maiores de DROGA para obter o mesmo efeito conseguido em outras ocasiões?
- Já lhe aconteceu de perceber que não consegue parar de usar a DROGA?
- Algum amigo ou familiar já sugeriu que você tem um problema?
- Você já mentiu ou disfarçou quando lhe perguntam com que frequência ou quantidade você usa a DROGA?
- Você usa a DROGA no carro, no trabalho, em banheiros, aviões ou outros lugares públicos?
- Você teme que se parar de usar a DROGA você terá menos energia, motivação ou confiança?
- Você interage com pessoas diferentes do seu círculo social, com as quais não conviveria habitualmente, para ter acesso à DROGA?
- Já lhe aconteceu de roubar drogas ou dinheiro de amigos ou familares?

A consulta médica e a prescrição de medicamentos podem ser as únicas ocasiões em que se poderá minimizar o efeito do uso de drogas pelos pacientes.

É preciso, portanto, caracterizar se há um problema relacionado a drogas para todos os pacientes, qual é o problema de cada paciente e o que pode ser feito por ele. Em outros momentos, em situações de urgência, poderá ser necessário um diagnóstico presuntivo do uso de drogas, com base em manifestações clínicas, seguido de confirmação do nível plasmático da droga de abuso.

Álcool

Classificação. Depressor do sistema nervoso central (SNC).

Formas de administração. Via oral.

Farmacocinética. O pico de concentração máxima é atingido após 30 a 90 minutos da ingestão, sendo retardado por alimentos; a metabolização é feita pelo fígado, sendo que esse órgão só consegue metabolizar 10 mL de etanol por hora (cinética zero); o acetaldeído resultante da primeira etapa de biotransformação do etanol é oxidado para acetado pela enzima aldeído desidrogenase (ALDH).

Farmacodinâmica. Aumento da inibição sináptica mediada pelo neurotransmissor GABA, com influxo de cloro. O etanol ativa o disparo neuronal dopaminérgico na área tegmental ventral do mesencéfalo e também a liberação dopaminérgica no *nucleus accumbens* – estruturas que fazem parte da via mesolímbica, essencial para os efeitos de recompensa do etanol.

Efeitos clínicos agudos. Maior risco de acidentes, incoordenação motora, impul-

sividade, diminuição do nível de consciência, estupor, coma e morte.

Efeitos clínicos crônicos. Dependência, síndrome de abstinência (distúrbio do sono, tremores, náuseas, taquicardia, sudorese, convulsão e *delirium tremens*). SNC: neuropatia, demência. TGI: hepatite alcoólica, cirrose, pancreatite aguda, esofagite. Lesão cardíaca, impotência e hipovitaminoses.

Sinais clínicos. Ataxia, hipertensão, sudorese, tremores, palpitações, hipotermia. *Delirium tremens*: confusão, desorientação, alucinação, agitação, febre, tremores, insônia.

Diagnóstico laboratorial. Níveis sanguíneos entre 50 e 80 mg/dL ocasionam incoordenação motora e, acima de 300 mg/dL, podem levar ao coma. O método ideal para detecção é a cromatografia gasosa. Exames auxiliares: nível de glicose, eletrólitos, creatinina, transaminases hepáticas, hemograma, gama-glutamiltransferase (GGT).

Tratamento

Uso abusivo com intoxicação. Seguir as diretrizes médicas, prevenir aspiração, entubação e ventilação assistida se necessário. Tiamina 300 mg/dia IM, sedativos como diazepam ou lorazepam, correção da hipotermia com aquecimento gradual.

Nos casos de dependência. Acompanhamento psicológico, grupos de autoajuda; farmacoterapia: dissulfiram, naltrexona ou acamprosato.

Interações com: **Todos os medicamentos depressores do SNC**, dissulfiram, metronidazol, cetoconazol, cloranfenicol, anticoagulantes orais, antidepressivos tricíclicos, sulfonilureias, biguanidas, opioides em geral e fitoterápicos – Kava kava e valeriana.

Anabolizantes

Classificação. Hormônios esteroides (androgênios). Exemplos: metiltestosterona, nandrolona, mesterolona, oximetolona.

Formas de administração. Via oral ou intramuscular.

Farmacocinética. A testosterona apresenta uma ligação às proteínas bastante alta, em torno de 98%, sofre biotransformação hepática, com meia-vida de 10 a 100 minutos. A duração da ação depende do éster, da dose e da via de administração; é mais longa com enantato, seguida por cipionato, depois propionato, e mais curta para testosterona. A testosterona excretada é eliminada na urina como conjugados e seus metabólitos, e uma parte é eliminada pelas fezes.

Farmacodinâmica. Ligam-se a receptores intracelulares, com os quais fazem uma translocação para o núcleo e alteram a transcrição de genes. Inibem a secreção de hormônios gonadotróficos levando à diminuição da produção de testosterona endógena. É difícil obter uma identificação precisa do mecanismo de ação detalhado dos esteroides anabolizantes pela variedade das drogas desse grupo, pela complexidade dos processos de regulação hormonal, etc. Porém, uma vez na corrente sanguínea, a testosterona, ou qualquer esteroide anabolizante exógeno, atravessa as paredes das células-alvo e se liga a seus receptores. Essas células se encontram em vários tecidos do corpo humano, incluindo esqueleto, músculo cardíaco, SNC, pele e próstata. Os androgênios atuam estimulando o crescimento e a diferenciação celular. Na maioria dos tecidos, são convertidos a 5-alfa-diidrotestosterona, que suprime a gonadorrelina (GnRH), o hormônio luteinizante (LH) e a urofolitropina (FSH) mediante mecanismo de retroalimentação negativa que ocorre no hipotálamo e na hipófise anterior.

Efeitos clínicos agudos. Sensação de energia, redução da fadiga, agressividade, episódio de mania ou hipomania, prejuízos cognitivos; aumento da libido; aumento da massa muscular e da massa livre de gordura. Os efeitos anabólicos podem ser

acompanhados de retenção de sal e água, a pele torna-se espessa e a produção de glândulas sebáceas mais ativas (aparecimento de acne). Aumento do crescimento de pelos na face, na região púbica e nas axilas, hipertrofia vocal.

Efeitos clínicos crônicos. Aumento de risco cardíaco, como hipertensão e taxas de colesterol (LDL e HDL), infarto do miocárdio, trombose, tumores no fígado, atrofia dos testículos, infertilidade, impotência, diminuição do funcionamento da tireoide, degeneração dos tendões, alopecia, estrias, ginecomastia por aumento do estrogênio circulante, aumento da agressividade, distimia, ansiedade, transtorno do pânico, diminuição da libido, supressão da função testicular, da produção de espermatozoides e diminuição da fertilidade.

Sinais clínicos. Diminuição eventual da liberação de gonadotrofinas, com consequente infertilidade, retenção de sal e de água, resultando em edema; hipertensão, hipercolesterolemia; náusea, vômito, disfunção hepática, eritrocitose, hipercalcemia, policitemia, leucopenia.

Diagnóstico laboratorial. Exames para a detecção de níveis hormonais, dosagem de testosterona, hemograma, dosagem de enzimas hepáticas. A clínica do paciente deve ser levada em conta.

Tratamento. Interrupção do uso. Os sintomas de abstinência são o primeiro alvo do tratamento, e a terapia de suporte (incluindo reasseguramento, informação e aconselhamento) é a mais recomendada. O uso de antidepressivos pode ser indicado para casos de depressão maior, e tratamento endocrinológico pode ser necessário em casos de alterações hormonais. Passada essa fase, a terapia deve se centrar na manutenção da abstinência e na prevenção da recaída.

Interações com: Anticoagulantes cumarínicos ou indandiônicos, anti-inflamatórios não esteroidais, hipoglicemiantes, insulina e glicocorticoides.

Anfetamínicos

Classificação. Estimulantes do SNC. Exemplos: dietilpropiona ou anfepramona, femproporex, mazindol, fenfluramina, metilfenidato.

Formas de administração. Via oral e endovenosa.

Farmacocinética. Os picos máximos de concentração acontecem de 30 minutos a 4 horas após a ingestão. O tempo de meia-vida é muito variável e depende do pH urinário, variando de 7 a 34 horas.

Farmacodinâmica. Têm ação sobre o sistema nervoso simpático; ativam a liberação de catecolaminas (dopamina, serotonina e noradrenalina), inibindo sua recaptação e inibindo a enzima catalítica monoaminoxidase (MAO).

Efeitos clínicos agudos. Hipervigília, euforia, aumento da atividade motora e da fala, ansiedade, agitação, menor sensação de cansaço, autoconfiança, maior concentração e humor, convulsões e coma.

Efeitos clínicos crônicos. Depressão mental e fadiga, cefaleia, vertigem, agitação, confusão, disforia, apreensão, delírio, irritabilidade, insônia, febre, agressividade, perda de peso, alucinações, ansiedade, distúrbios psiquiátricos, comportamento estereotipado.

Sinais clínicos. Hipertensão, taquicardia, hipertermia, arritmias, tremores, fasciculações e rigidez muscular. Sistema cardiovascular: isquemia miocárdica, vasoespasmo periférico, gangrena, hemorragia intracraniana.

Diagnóstico laboratorial. Exames usuais são feitos na urina e no sangue. Após uma única dose, podem ser detectadas na urina de 1 a 3 dias; já no uso crônico, de 2 a 7 dias. O método de detecção é feito por cromatografia gasosa acoplada a espectrofotômetro de massa.

Tratamento

Uso abusivo com intoxicação. Manter as vias aéreas livres e ventilação assistida, se

necessário. Tratar a hipertermia com resfriamento (banhos frios); em caso de convulsões, utilizar 5 a 10 mg de diazepam, utilizar betabloquadores, como o propranolol. Monitoração dos sinais vitais e eletrocardiograma (ECG). Utilizar antipsicótico, como o haloperidol, se houver *delirium*. Administrar catártico e carvão ativado.

Nos casos de dependência. Não existe um medicamento específico; aporte nutricional e uma avaliação clínica do estado geral devem ser feitos, associados às terapêuticas ansiolíticas e antidepressivas, bem como acompanhamento psicológico.

Interações com: Inibidores seletivos da recaptação da serotonina; cocaína, êxtase, IMAOs, insulina e hipoglicemiantes orais, anti-hipertensivos, acetazolamida, digitálicos, opioides e propoxifeno.

Benzodiazepínicos

Classificação. Sedativos ansiolíticos, depressores do SNC. Exemplos: alprazolam, clobazam, clonazepam, clorazepato, diazepam, lorazepam, midazolam, triazolam, clordiazepóxido.

Formas de administração. Via oral e endovenosa.

Farmacocinética. O diazepam, um dos benzodiazepínicos de ação mais rápida, atinge um pico de concentração por volta de 30 a 60 minutos, enquanto os outros podem levar mais tempo e variam de pessoa para pessoa. A meia-vida é bastante variável e pode ser dividida em: ultracurta duração (midazolam), curta duração (triazolam), duração intermediária (lorazepam) e longa duração (diazepam). A distribuição depende da lipossolubilidade da droga; assim, quanto mais lipossolúvel, mais rapidamente ela atingirá o cérebro. A excreção é feita pelos rins.

Farmacodinâmica. Potencialização da inibição neural, que é mediada pelo GABA, depressor do SNC; ocorre uma facilitação da condutância do cloreto, causando hiperpolarização neuronal. Os BZD atuam principalmente no nível cortical.

Efeitos clínicos agudos. Sedação e indução do sono, redução da ansiedade e da agressividade, redução do tônus muscular e da coordenação; efeitos adversos como cefaleia, visão turva, vertigem, náuseas, vômitos, desconforto epigástrico e diarreia, dores articulares, torácicas e incontinência urinária.

Efeitos clínicos crônicos. Dependência, síndrome de abstinência, com insônia rebote, irritabilidade, agitação, crises convulsivas.

Sinais clínicos. Letargia, sonolência, ataxia, coma e depressão respiratória, hiporreflexia, hipotermia, miose, incoordenação motora.

Diagnóstico laboratorial. O exame confirmatório é feito por enzima imunoensaio e apresenta concentração < 40 ng/mL.

Tratamento

Uso abusivo com intoxicação. Proteção das vias aéreas e ventilação assistida, se necessário; tratar coma, hipotensão e hipotermia. Realizar descontaminação: induzir êmese e lavagem gástrica (exceto em casos de BZD de ação rápida, como o triazolam) se a ingestão for recente e administrar carvão ativado. O flumazenil, antagonista específico, pode ser administrado (0,3 mg, EV, em 15 segundos, com doses subsequentes de 0,3 mg a cada 60 segundos, até o máximo de 2 mg).

Nos casos de dependência. Redução gradual da dose; substituição por outro benzodiazepínico de meia-vida mais longa do que se está habituado; daí parte-se para a redução; substituição por outra droga, a exemplo do propanolol, da clonidina, da carbamazepina e do fenobarbital.

Interações com: Todos os medicamentos depressores do SNC e álcool.

Cocaína

Classificação. Estimulante do SNC.

Formas de administração. Mascada ou ingerida na forma de chás (folha), fumada (pasta de coca, *crack*), cheirada ou injetada (cloridrato).
Farmacocinética. A absorção varia de acordo com a via de administração, sendo que o fumo e a inalação possuem uma ação mais rápida (em torno de 5 a 10 segundos) e uma duração de efeito mais curta (10 a 15 minutos); a inalação tem um início de efeito a partir de 2 a 3 minutos, com duração de 30 a 45 minutos. A cocaína é metabolizada pelo fígado, sendo a metil éster ecgonina e a benzoilecgonina os principais metabólitos; o tempo de meia-vida da cocaína é curto, 1,5 horas, da benzoilecgonina é de 4 a 7 horas e da metil éster ecgonina é de 3 a 4 horas; a excreção é renal.
Farmacodinâmica. Inibidor da recaptação da dopamina e da noradrenalina das junções nervosas, com aumento da atividade simpática, associada à estimulação central.
Efeitos clínicos agudos. Euforia, desinibição, aumento da atividade motora, alucinações, diminuição do cansaço, alterações do pensamento, sensação de maior competência e habilidade, hipervigília.
Efeitos clínicos crônicos. Convulsões, cefaleia, hemorragia cerebral, impotência, perda de peso, congestão nasal, epistaxe, diminuição do olfato, perfuração do septo nasal, dependência e síndrome de abstinência: depressão, ansiedade, irritabilidade, insônia ou hipersonia, cansaço, agitação psicomotora. Distúrbios psiquiátricos: alucinações, paranoia, depressão.
Sinais clínicos. Aumento da temperatura, aumento da pressão arterial (com posterior hipertensão), taquicardia, arritmias cardíacas, midríase.
Diagnóstico laboratorial. Seus metabólitos, benzoilecgonina, metil éster ecgonina, norcocaína e ecgonina, são dosados na urina, principalmente a benzoilecgonina, que aparece por 24 a 72 horas após uma única dose e permanece por 7 a 12 dias em usuários crônicos. Também se pode fazer dosagem no sangue, no suor e no cabelo.

Tratamento

Uso abusivo com intoxicação. Manter as vias aéreas e assistência ventilatória se necessário; tratar coma, agitação, hipertermia, arritmias e hipertensão; monitorar sinais vitais e ECG por várias horas. Após ingestão: lavagem gástrica; administrar carvão ativado e catártico. Tratamento de suporte com benzodiazepínicos.
Nos casos de dependência. Não existe um medicamento específico para o tratamento da dependência de cocaína; alguns medicamentos são utilizados para aliviar os sintomas da abstinência, como antidepressivos.
Interações com: Inibidores seletivos da recaptação da serotonina, antidepressivos; ecstasy, álcool, norepinefrina e dopamina.

Êxtase (MDMA)

Classificação. Possui dupla classificação, situando-se entre estimulante e alucinógeno. Tem estrutura química anfetamínica.
Formas de administração. Via oral por comprimidos; cápsulas; ou pó, misturado aos líquidos, também aspirado ou injetado.
Farmacocinética. Para uso oral, o início do efeito ocorre em 30-60 minutos; o tempo de meia-vida é de 7 horas (dose-dependente); a duração do efeito é em torno de 4 a 8 horas; apresenta cinética de ordem não linear, com metabolismo hepático: MDA 7%, 65% MDMA inalterado, e o restante 28% possui natureza desconhecida. É excretado na urina após 24 horas.
Farmacodinâmica. Os efeitos do êxtase (3, 4-metilenodioximetanfetamina-MDMA) envolvem as vias neurais da serotonina (5-HT), dopamina e noradrenalina. A 5-HT tem papel fundamental. Os neurônios serotoninérgicos são mais suscetíveis à neurotoxicidade do êxtase.
Efeitos clínicos agudos. Taquicardia, hipertensão, diminuição do apetite, tremor,

trismo, bruxismo, náusea, insônia, cefaleia, sudorese. Na *overdose*: alucinações visuais, arritmia, taquicardia, palpitação, hipertensão inicial seguida de hipotensão, hipertermia.

Efeitos clínicos crônicos. Vômitos, ataxia, nistagmo, visão borrada, aumento para acuidade de cores e luminescência de objetos, delírio, alucinação visual, dormência e formigamento nas extremidades, gritos, hepatite tóxica, sensação de frio.

Sinais clínicos. Taquicardia, hipertensão, arritmias, hipertermia, tremor, trismo, hipertonia muscular, coagulação intravascular disseminada, insuficiência renal aguda e convulsão. Os problemas com o uso do MDMA parecem ser uma reação idiossincrática, pois independem da dose e da frequência de uso e podem ocorrer desde o primeiro ou após vários episódios de uso da droga.

Diagnóstico laboratorial. A determinação do nível plasmático da droga deve ser realizada em até 72 horas do início do quadro de intoxicação. Exames complementares: eletrólitos, função renal, CPK, função hepática.

Tratamento

Uso abusivo com intoxicação. Manter as vias aéreas livres e ventilação assistida, se necessário. Tratar a hipertermia com resfriamento (banhos frios); em caso de convulsões, utilizar 5 a 10 mg de diazepam, utilizar betabloquadores, como o propranolol. Monitoração dos sinais vitais e ECG. Utilizar antipsicótico, como o haloperidol, se houver *delirium*. Administrar catártico e carvão ativado; não induzir êmese.

Nos casos de dependência. Não existe um medicamento específico; aporte nutricional e uma avaliação clínica do estado geral devem ser feitos, associados às terapêuticas ansiolíticas e antidepressivas, bem como acompanhamento psicológico.

Interações com: Inibidores seletivos da recaptação da serotonina; cocaína, outras anfetaminas, anorexígenos serotonérgicos, álcool, inibidores das proteases.

Inalantes

Classificação. Depressores do SNC. Exemplos: hidrocarbonetos, tolueno, éter, acetona, gasolina, querosene, clorofórmio, tintas.

Formas de administração. Via oral ou por inalação dos gases.

Farmacocinética. Picos de concentração ocorrem em minutos, e os efeitos são imediatos, 5 a 15 minutos, e desaparecem rapidamente (por isso a repetição do uso); por meio da corrente sanguínea, atingem os tecidos mais vascularizados, como o cérebro e o fígado; devido à sua alta lipossolubilidade, são armazenados em depósitos de gorduras (incluindo SNC, fígado e rins), dificultando as dosagens exatas dos níveis sanguíneos; o metabolismo e a excreção variam de acordo com o componente utilizado; por exemplo, gasolina, acetona e benzina são metabolizadas no fígado, a maior parte da acetona é excretada pelos pulmões, e uma pequena parte, pelos rins.

Farmacodinâmica. Solventes estão relacionados aos *receptores GABA-A*. Ligam-se ao complexo receptor GABA-benzodiazepínico-canal de cloro. Assim há influxo de cloro através da membrana, levando à hiperpolarização neuronal. Essa hiperpolarização provoca a inibição da propagação do impulso nervoso, havendo depressão do SNC.

Efeitos clínicos agudos. Manifestações bifásicas, iniciando com excitação, seguida de inibição. Euforia, excitação, tontura, perturbações auditivas e visuais, náuseas, espirros, tosse, salivação, fotofobia, eritema facial, confusão, desorientação, perda do autocontrole, visão embaralhada, diplopia, cólicas abdominais, cefaleia, sonhos bizarros, convulsões.

Efeitos clínicos crônicos. Fadiga, atrofia cerebral, perda de memória, dificuldade

de pensamentos claros e lógicos, tremor, perda de peso, depressão.

Sinais clínicos. Palidez, cheiro característico, incoordenação ocular e motora, ataxia, fala arrastada, reflexos deprimidos, nistagmo, inconsciência, edema pulmonar, comprometimento renal hepático, anemia aplásica, neuropatia periférica, irritação das mucosas da via aérea e da pele, arritmias e morte súbita.

Diagnóstico laboratorial. Feitos em caso de exposição ocupacional: cromatografia gasosa e espectrofotométricos de urina (fenol, tolueno, xileno e hexano).

Tratamento

Uso abusivo com intoxicação. Manter as vias aéreas permeáveis e ventilação assistida se necessário. Tratar coma e arritmias, monitorar sinais vitais e ECG. Se houver inalação, colocar o paciente em local ventilado; se houver ingestão, administrar carvão ativado e catárticos; se houver contato com pele e com mucosas, retirar as roupas e banhar com água e sabão abundantemente. O usuário pode ter passado vários dias sem aporte alimentar e chegar à emergência necessitando de reidratação, reposição de glicose, eletrólitos, etc., antes dos cuidados ligados à intoxicação.

Nos casos de dependência. Os usuários de inalantes possuem uma vida pregressa de uso de drogas, são normalmente poliusuários, por isso necessitam de um tratamento diferenciado e um acompanhamento terapêutico longo (dois anos), mesmo após desintoxicação.

Interações com: Todos os medicamentos depressores do SNC e álcool.

Maconha

Classificação. Perturbadora do SNC.

Formas de administração. Pelo fumo ou pela ingestão na forma de chá ou com alimentos gordurosos.

Farmacocinética. Quando a droga é fumada, 30% do delta-9-tetraidrocanabinol (THC) são destruídos pela queima, sendo 20 a 40% perdidos com a fumaça. Em função de sua alta lipossolubilidade, o THC restante é rapidamente absorvido dos pulmões para a corrente sanguínea, atingindo um pico de concentração em 15 a 45 minutos. O declínio da concentração sanguínea é rápido, com redução gradual entre 2 e 6 horas após o uso. Apenas 5 a 10% dos níveis iniciais permanecem após 1 hora – isso se deve ao rápido metabolismo hepático e à distribuição eficiente da substância para o cérebro e para outros tecidos (baço, eritrócitos, intestino delgado). Após a distribuição pelos tecidos, a *Cannabis* chega ao fígado, onde é metabolizada. A meia-vida do THC depende da experiência do usuário com a droga, sendo mais curta em usuários com um longo tempo de uso (19 a 27 horas) do que em usuários com um curto tempo de uso (50 a 57 horas), e isso é devido à rapidez com que a droga é metabolizada após liberação dos tecidos gordurosos. A droga é eliminada pela urina, pela bile, pelo leite materno e pelas fezes.

Farmacodinâmica. Os receptores canabinoides tornam-se ativos quando interagem com ligantes como a anandamida (agonista endógeno de receptores canabinoides) ou com o Δ9-THC (agonista exógeno). Esse fenômeno desencadeia uma série de reações, como a ativação da proteína G e a inibição da adenilato ciclase, que, consequentemente, diminui a produção de AMPcíclico (adenosina monofosfato cíclico), importante para a homeostasia celular, abertura dos canais de potássio e bloqueio dos canais de cálcio. No SNC, os receptores CB1 e CB2 são encontrados em diversas áreas com funções específicas, como cerebelo e gânglios da base (responsável pela coordenação motora), hipocampo (aprendizagem e memória), córtex cerebral (funções cognitivas) e *nucleus accumbens* (recompensa). Tal distribuição está relacionada com os efeitos psicofar-

mentos). Parental: heroína e morfina, mais aditivos que pela via oral. A heroína (mas não a morfina) pode ser aspirada via intranasal. Fumada: ópio, chamado de "caça ao dragão".

Farmacocinética. A meia-vida da heroína é compreendida entre 3 e 10 minutos, sendo metabolizada em 6-monoacetilmorfina, depois em morfina, em nível hepático sendo o principal modo de inativação, geralmente por conjução com o ácido glicurônico, formando glicuronídeos. Os glicuronídeos da morfina são eliminados pela urina. Muitas vezes são reabsorvidos, quando alcançam o intestino, por meio da excreção biliar, que provoca hidrólise. A meia-vida da morfina varia entre 3 e 4 horas.

Farmacodinâmica. Os opiáceos exercem seus principais efeitos por meio da interação com receptores opioides situados no SNC. Causam hiperpolarização das células neuronais, inibição do disparo nervoso e inibição pré-sináptica da liberação de neurotransmissor. A heroína é um agonista dos receptores opioides, um receptor de mediadores opioides fisiológicos, como as endorfinas e encefalinas, importante na regulação da dor. O mecanismo de prazer e de bem-estar produzido pelo consumo da heroína não está completamente esclarecido, mas sabe-se que, como o das outras drogas recreativas, é devido à interferência nas vias dopaminérgicas.

Efeitos clínicos agudos. Supressão do centro da tosse no cérebro e, por isso, são antitussígenos efetivos. Também tornam a mobilidade gastrintestinal mais lenta. O efeito colateral mais comum é a constipação. Outros efeitos incluem sonolência, turvação mental, depressão respiratória, náuseas, vômitos, coceiras, dificuldade para urinar, queda da pressão arterial e contração das pupilas. Os efeitos dos opioides no sistema cardiovascular são pequenos, mas há leve diminuição da pressão sanguínea em decorrência da dilatação dos vasos sanguíneos periféricos. A superdosagem aguda de morfina produz coma e depressão respiratória.

Efeitos clínicos crônicos. Com o uso continuado, desenvolve-se tolerância aos efeitos analgésicos da morfina e de outros opioides e, muitas vezes, é necessário um drástico escalonamento das doses. O quadro clínico mais dramático decorrente do uso de opioides é a superdosagem *(overdose),* que pode ou não ser acidental. A tríade composta de coma, pupilas constritas e depressão respiratória sugere superdosagem de opioides. Edema pulmonar, hipoxia, hipotensão, hipotermia, hipotonia e morte são consequências da intoxicação aguda, que, portanto, constitui emergência clínica.

Sinais clínicos. Euforia intensa, discurso disártrico, atenção alterada, sonolência, miose, hipotensão arterial, náuseas ou vômitos. Efeitos camuflados: distrofia, irritabilidade, ansiedade. Segundo o DSM-IV, os sinais de abstinência de heroína são: humor disfórico, irritabilidade, ansiedade, angústia, aumento da sensibilidade à dor, febre, insônia, náuseas, vômitos, dores musculares, lacrimejamento, rinorreia, diarreia, dores intestinais, midríase, piloereção, suores, bocejos.

Diagnóstico laboratorial. Os testes de urina são capazes de detectar a presença de codeína, morfina e seus metabólitos. Supeita-se do uso de heroína quando se encontram alguns desses metabólitos (codeína, morfina). Dependendo da droga, os testes podem detectar uso de 2 a 4 dias após a administração.

Tratamento

Uso abusivo com intoxicação. Antiespasmódicos para tratar dores e diarreias, ansiolíticos no caso de manifestações ansiosas e de irritabilidade (hidroxizina ou neurolépticos, levomepromazina, tiaprida ou benzodiazepínicos). Hipnóticos como zolpidem ou zopiclona. Analgésicos menores para sintomatologia dolorosa, por exemplo dextropropoxifeno.

Nos casos de dependência. A meta do tratamento farmacológico da dependência de opioides se baseia na desintoxicação de maneira gradual ou abrupta. Isso pode ser feito de várias formas: utilizando-se a própria droga, com redução progressiva das doses; utilizando-se outras drogas que produzam tolerância cruzada com a droga empregada; utilizando-se medicações que aliviem os sintomas de retirada da droga; utilizando-se medicações que alterem os mecanismos responsáveis pelos sintomas de abstinência. Para muitos usuários, essas metas podem ser atingidas com a substituição da droga por um opioide cujos efeitos tenham maior duração do que os da heroína. A metadona tem sido utilizada com essa finalidade. Ela apresenta outras vantagens, como reduzir o uso de opioides não prescritos, reduzir comportamentos antissociais, suprimir os efeitos de abstinência, não interferir nas atividades cotidianas dos pacientes e ter baixo custo. A metadona tem potencial de abuso, por isso é administrada por via oral. Outras medicações utilizadas com a mesma finalidade são o LAAM *(l-alfa-acetilmetadol)* e a buprenorfina. A metadona pode ser utilizada tanto para desintoxicação (uso por até 90 dias) como para manutenção (uso por mais de três meses). Para aumentar as chances de sucesso do tratamento, os pacientes devem receber sessões de aconselhamento.

Interação com: Álcool, depressores do SNC, anticolinérgicos, cocaína, naloxona.

Tabaco

Classificação. Estimulantes do SNC (nicotina).

Formas de intoxicação. Pelo fumo, via oral (acidentalmente) ou via transdérmica.

Modo de ação. As propriedades parecem envolver tanto receptores específicos para nicotina quanto para vias dopaminérgicas. Pode causar estimulação de células de Renshaw na medula espinal, com inibição dos reflexos espinhais.

Manifestações clínicas agudas. Relaxamento da musculatura esquelética, aumento do estado de alerta, taquicardia, hipertensão, sudorese, náuseas, vômitos, aumento da concentração e da memória, aumento da motilidade do TGI, diminuição do apetite, ansiedade, irritabilidade, tensão, salivação, dor abdominal, diarreia, cefaleia, tontura, fraqueza, tremor e palpitação.

Manifestações clínicas crônicas. Tolerância e dependência, câncer de pulmão, de esôfago, do pâncreas e do rim, cardiopatia coronariana, bronquite crônica, hipertensão arterial, infarto do miocárdio, hipersecreção gástrica.

Sinais clínicos. Em casos de intoxicação: náuseas, vômitos, dor abdominal, salivação, diarreia, confusão, agitação, letargia, convulsões, depressão respiratória, hipotensão ou hipertensão.

Diagnóstico laboratorial. É feito pela dosagem de um metabólito oxidado da nicotina, a cotinina e da própria nicotina. A cotinina tem meia-vida plasmática longa. Pode ser medida no sangue, na saliva ou na urina.

Tratamento da intoxicação aguda. Manter via aérea e ventilação assistida se necessário, tratar convulsões, coma, hipotensão ou hipertensão. Uso de antagonista da nicotina, mecamilamina (VO, 2,5 a 8 mg a cada 12 ou 24 horas). Se houver sinais de estimulação parassimpática, pode ser usado atropina.

Interação com. Álcool, depressores do SNC, anticolinérgicos, anticoncepcionais orais, procarbazina, furosemida.

REFERÊNCIAS

Alegretti AP, Thiesen FV, Maciel G. Analytical method for evaluation of exposure to benzene, toluene, xilene in blood by chromatography preceeded by solid phase microextraction. J Chromatogr B Analyt Technol biomed Life Sci. 2004;809(1):183-7.

Almeida SP, Silva MTA. Histórico, efeitos e mecanismo de ação do êxtase (3-4 metilenodioximetanfetamina): revisão da literatura. Rev Pan Salud Publica. 2000;8(6):393-402.

American Psychiatric Association, editor. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th ed. Washington: APA; 1994.

Armstrong EJ, Barbieri RL. Pharmacology of reproduction. In: Golan DE, David E, Tashjian AH, Armstrong EJ, Armstrong AW. Principles of pharmacology: the pathophysiologic basis of drug therapy, 2nd ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2008. p. 509-28.

Ashton CH. Pharmacology and effects of cannabis: a brief review. Br J Psychiatry. 2001;178:101-6.

Britt GC, Mccance-Katz EF. A brief overview of the clinical pharmacology of "club drugs". Subst Use Misuse, 2005;40(9-10):1189-201.

Carrera MRA, Meijler MM, Janda KD. Cocaine pharmacology and current pharmacotherapies for its abuse. Bioorg Med Chem. 2004;12(19):5019-30.

Center for Substance Abuse. Treatment "Inhalants". Substance Abuse Treatment Advisory. Inhalants. 2003;3(1):1-8.

Cordioli AV, org. Psicofármacos: consulta rápida. 3. ed. Porto Alegre: Artmed; 2005.

Ferigolo M, Arbo E, Malysz AS, Bernardi R, Barros HMT. Aspectos clínicos e farmacológicos do uso dos solventes. J Bras Psiquiatr. 2000;9(49):331-41.

Ferigolo M, Medeiros FB, Barros HMT. "Êxtase": revisão farmacológica. Rev Saude Publica. 1998;5(32):487-95.

Figlie NB, Bordin S, Laranjeira R. Aconselhamento em dependência química. São Paulo: Roca; 2004.

Fonseca AL. Interações medicamentosas. 4. ed. Rio de Janeiro: EPUB; 2008

Gahlinger Paul. Illegal drugs: a complete guide to their history, chemistry, use and abuse. Salt Lake City: Sagebrush; 2001.

Kalant H. Adverse effects of cannabis on health: an update of the literature since 1996. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2004;5(28):849-63.

Lise MLZ, Gama e Silva TS, Ferigolo M, Barros HMT. O abuso de esteróides anabólico-androgênicos em atletismo. Rev Ass Med Bras. 1999;4(45):364-70.

Maxwell JC. Party drugs: properties, prevalence, patterns and problems. Subst Use Misuse. 2005;40(9-10):1203-40.

Moreira DM, Luz LP, Barros HMT. Síndromes toxicológicas. In: Xavier RM, Albuquerque GC, Barros E. Laboratório na prática clínica: consulta rápida. Porto Alegre: Artmed; 2005. p. 95-118.

National Institute on Drug Abuse (NIDA). Marijuana. National Institute on Drug Abuse [Internet]. 2007 [capturado 2007 Oct]. Disponível: http://www.nida.nih.gov/DrugPages/Marijuana.html

Seibel SD, Toscano JR A. Dependência de drogas. São Paulo: Ateneu; 2001.

Verstraete A. Detection times of drugs of abuse in blood, urine and oral fluid. Ther Drug Monit. 2004;26(2):200-5.

11 USO DE FÁRMACOS EM IDOSOS

Rosane Bossle Bernardi
Helena M. T. Barros

Idoso é definido, de forma arbitrária, como aquele indivíduo com idade cronológica igual ou superior a 65 anos. Essa população tem aumentado de forma marcante em todos os países. O percentual de brasileiros com idade igual ou superior a 60 anos é de 8,6%, e há projeções de que, em 2050, aproximadamente 24% da população brasileira será de adultos idosos.

A senescência costuma associar-se a um aumento na incidência e na frequência de uma variedade de doenças. Consequentemente, o idoso também tende a consumir um número maior de medicações, muitas vezes em associação e por tempo mais prolongado.

Nos EUA e na Inglaterra, os idosos são responsáveis pelo consumo de pelo menos 30 a 33% dos fármacos. Nos EUA, 65% das pessoas de 65 anos ou mais tomam um ou mais medicamentos diariamente, e 16% dos indivíduos acima de 60 anos usam cinco ou mais. Na região Sul do Brasil, calcula-se que 91% da população idosa usa algum tipo de fármaco, sendo que 27% utiliza cinco ou mais medicamentos.

Existem modificações farmacocinéticas e farmacodinâmicas clinicamente significativas determinadas pelo envelhecimento, e suas consequências são relevantes em relação aos fármacos frequentemente prescritos para o idoso: anti-hipertensivos e outros com ação cardiovascular, analgésicos, anti-inflamatórios, sedativo-hipnóticos e aqueles para tratamento de sintomas ou de doenças gastrintestinais. Reflexos cardiovasculares alterados e hipotermia influenciam os efeitos dos fármacos nos idosos, e a maior proporção de gordura e menos água influenciam o volume de distribuição. Além disso, a politerapia devido a doenças múltiplas – renais, hepáticas e cardíacas –, a redução das respostas adaptativas e das capacidades funcionais duplicam a incidência de efeitos adversos em idosos.

MODIFICAÇÕES FARMACOCINÉTICAS INDUZIDAS PELO ENVELHECIMENTO

Absorção

A absorção é o primeiro processo farmacocinético determinante da *biodisponibilidade* dos fármacos. O envelhecimento provoca algumas modificações estruturais e funcionais no aparelho digestivo que podem modificar a absorção de fármacos administrados por essa via, em geral alterando a latência do efeito, principalmente quando a excreção excede a absorção. A biodisponibilidade das drogas também pode ser modificada nos regimes de politerapia

ou na presença de comorbidades, como diabete, insuficiência cardíaca renal ou hepática, síndrome de má absorção e cirurgias gastrintestinais, situações frequentes na população acima dos 65 anos. Alguns exemplos dessas modificações são mostrados na Tabela 11.1.

Drogas administradas pela mucosa oral costumam ser rapidamente absorvidas, e essa via permite o uso de doses reduzidas em razão do aumento da biodisponibilidade por redução do metabolismo de 1ª passagem. Visto que alguns estudos farmacocinéticos sobre a absorção de drogas pela mucosa oral não mostraram diferenças entre jovens e idosos, essa via parece interessante para superar os problemas de biodisponibilidade apontados.

Há poucos estudos dedicados à investigação do efeito do envelhecimento sobre a liberação e absorção percutânea, transbrônquica e retal de drogas. Entretanto, o emprego da via transdérmica tem sido incentivado no idoso em razão de permitir liberação constante de doses reduzidas de droga, sem induzir concentrações séricas pico, sem prejuízo da eficácia e com menor incidência de efeitos adversos, além de dispensar a necessidade de colaboração do paciente, aumentando a adesão ao tratamento. Essa via é uma excelente opção para o controle farmacológico da dor crônica e para o tratamento de algumas doenças neurológicas.

Distribuição

O volume de distribuição (Vd) define a relação entre as concentrações plasmáticas ou séricas de uma droga e a quantidade dessa droga no corpo, sendo expresso pela equação:

[droga no organismo] = [plasmática da droga] x Vd

Contudo, a relação do Vd com a meia-vida de eliminação

Vd = depuração total da droga (Ds) x meia-vida ($T_{1/2}$)/ 0,6939)

demonstra que o aumento da $T_{1/2}$ de uma droga poderá ocorrer também às custas de modificações do Vd e não exclusivamente pela redução da taxa de eliminação.

O envelhecimento determina redução de 10 a 15% da água corporal e da massa magra e aumento de 18 a 36% na fração de tecido adiposo nos homens e de 33 a 48% nas mulheres. Em consequência, há um aumento do Vd para as drogas lipofílicas e uma redução do Vd com aumento das concentrações plasmáticas para drogas polares hidrossolúveis.

O Vd é também fundamental para determinação da dose de ataque de uma droga. Assim, o uso de doses de ataque, principalmente por via intravenosa, e/ou o emprego de drogas com janela terapêutica estreita exige reajuste de doses no indivíduo idoso. Doses de ataque de digoxina, lidocaína, outros antiarrítmicos do grupo I e III, aminoglicosídeos, quimioterápicos e heparina

TABELA 11.1
Fatores capazes de modificar a absorção de fármacos administrados por via oral a indivíduos idosos

Mecanismo	Efeito	Droga
↓ secreção de histamina = hipocloridria/acloridria	Lentificação da absorção ↓ difusão passiva de ácidos fracos	Digoxina; fenobarbital; tetraciclinas; salicilatos
Lentificação do esvaziamento gástrico e motilidade intestinal (p. ex., neuropatia autonômica do diabete)	Inativação pelo pH gástrico	Levodopa; penicilina
↓ massa e perfusão hepáticas	↑ biodisponibilidade de drogas sujeitas a extenso metabolismo de 1ª passagem; ↓ da biodisponibilidade de pró-drogas	Propranolol; labetalol Enalapril; perindopril
↓ 30-40% do fluxo esplâncnico (p. ex., neuropatia autonômica do diabete)	↓ absorção de compostos lipossolúveis	
↓ superfície absortiva (p. ex., cirurgias gastrintestinais; diarreias)		
Edema da parede intestinal (p. ex., insuficiência cardíaca)	↓ absorção	Digitálicos; diuréticos
Medicamentos: antiácidos, anticolinérgicos	Quelação; redução da motilidade intestinal	

não fracionada devem ser rotineiramente reajustadas de acordo com o peso corporal. O risco aumentado de sangramento intracraniano fatal secundário ao uso de agentes trombolíticos em idosos, particularmente do sexo feminino, pode ser reduzido pelo ajuste de dose com base no peso corporal.

De forma semelhante, doses agudas de etanol produzem concentrações plasmáticas mais elevadas no idoso, justificando maior cautela no consumo de álcool por essa população. Em contrapartida, a latência do efeito para doses de ataque usuais de drogas lipofílicas será maior em razão do aumento do Vd, bem como o tempo de recuperação, como no caso dos barbitúricos utilizados em anestesia geral.

Ligação a proteínas plasmáticas

As drogas circulam no plasma ligadas, em grau variável, a proteínas. Drogas ácidas ligam-se à albumina, enquanto drogas básicas ligam-se à α_1-glicoproteína ácida. Modificações determinadas pela idade na ligação de drogas a proteínas plasmáticas são clinicamente relevantes nos casos daquelas extensamente ligadas a proteínas (> 90%), com pequeno Vd e com janela terapêutica estreita. O envelhecimento reduz em 15 a 20% a albumina plasmática, seja por redução da síntese, por aumento do metabolismo ou ambos e aumenta os níveis de α_1-glicoproteína ácida. Além disso, pacientes idosos poderão ter quedas importantes nos níveis de albumina durante doenças agudas graves, estados pós-operatórios e desnutrição associada com estados hipercatabólicos. A redução da albumina plasmática promove aumento da fração livre da droga, responsável pela ação farmacológica, determinando toxicidade mesmo em doses adequadas.

O uso concomitante de drogas que competem pela albumina plasmática aumenta a chance de toxicidade em razão do aumento da fração livre. É importante ressaltar que, nesses casos, os níveis séricos normais de uma droga podem falsamente sugerir doses adequadas em razão de refletirem a concentração total da droga no plasma e de não diferenciarem entre fração livre e ligada. Alterações nas concentrações de α_1-glicoproteína ácida parecem ser mais uma função do estado de doença do que do envelhecimento. Alguns exemplos importantes de modificações nos mecanismos de distribuição dos fármacos determinados pelo envelhecimento são mostrados na Tabela 11.2.

Metabolismo

Embora as drogas possam ser metabolizadas nos pulmões, nos rins e no intestino, o fígado é o principal órgão de metabolização através do seu sistema enzimático microssomal presente no RE do hepatócito e composto de hemoproteínas do citocromo P450 (CYP-450). O envelhecimento reduz a atividade desse grupo de enzimas hepáticas resultando em aumento das $T_{1/2}$ de medicações metabolizadas por esse mecanismo, como o diazepam, o sulfato de quinidina, a teofilina, a fenitoína e a imipramina. Embora até o momento não existam métodos adequados para determinar a capacidade hepática de metabolizar compostos, à semelhança daqueles utilizados na estimativa da depuração renal, o uso crônico dessas drogas poderá levar a um aumento da concentração de equilíbrio e da toxicidade. Já a ação de drogas primariamente metabolizadas por conjuga-

TABELA 11.2
Alterações na distribuição de drogas nos idosos

Mecanismo	Efeito	Drogas
↓ Água corporal total; ↓ Massa corporal magra;	↓ Vd para drogas hidrossolúveis; ↑ [ ] plasmáticas drogas polares hidrossolúveis	Lítio, sotalol, etanol, digoxina
↑ Gordura corporal	↑ Vd; ↑ dose de ataque; ↓ dose de manutenção (retardo na latência do efeito inicial; prolongamento da $T_{1/2}$)	Clordiazepóxido, oxazepam, diazepam, lidocaína, fenotiazinas, barbitúricos
↓ Albumina sérica	↑ Fração livre das drogas = toxicidade mesmo em doses adequadas	Anticoagulantes orais, furosemida, fenilbutazona, salicilatos sulfonilureias, valproato, diflunisal, naproxeno, acetazolamida
*↑ α_1-glicoproteína ácida	↓ Fração livre de bases fracas	Propranolol, disopiramida, lidocaína
**↓ α_1-glicoproteína	↑ Fração livre de bases fracas	
Interações farmacológicas	Competem pelas ligações proteicas = ↑ fração livre e ↑ toxicidade	Anticoagulantes orais, sulfas, fenilbutazona, salicilatos

* Infarto agudo do miocárdio, queimaduras, câncer, doenças inflamatórias, cirurgia e trauma.
** Insuficiência hepática avançada, síndrome nefrótica.
[ ] = concentrações.

ção, como o oxazepam e o lorazepam, não se modificam, em razão de que esse sistema metabólico não parece ser prejudicado pela senescência.

Há variação na sensibilidade das isoenzimas ao processo de envelhecimento. A taxa de eliminação parece estar mais comprometida para substratos das isoenzimas CYP1A2 e CYP 2C19. O CYP1A2 está envolvido no metabolismo de aminas aromáticas, do paracetamol, da imipramina, da fenacetina, da teofilina, da varfarina e da cafeína. Há redução da atividade dessa isoenzima na depuração da cafeína em idosos. As isoenzimas do CYP2C estão envolvidas no metabolismo de antiepilépticos e de anti-inflamatórios não esteroidais, da varfarina, do omeprazol, da tolbutamida, do diazepam e do propranolol e também de agentes endógenos, como o ácido araquidônico. Estudos com citalopram e omeprazol revelaram modificações idade-dependentes no metabolismo dessas drogas. Estudos retrospectivos demonstraram que a sensibilidade à varfarina não se modifica com o envelhecimento, embora exista uma redução de até 21% das necessidades dessa droga demandando redução de doses.

Pacientes recebendo substratos do CYP2C com baixo índice terapêutico (p. ex., fenitoína) devem ter níveis séricos monitorados com múltiplas coletas no estado de equilíbrio da droga. Recomenda-se redução de 20% nas doses de drogas metabolizadas pelo CYP2C em idosos, em comparação com indivíduos mais jovens, e redução adicional de 10 a 20% dessas doses nos pacientes do sexo feminino.

Doenças como insuficiência cardíaca (IC) e hepatopatias podem potencializar os efeitos da idade sobre o fígado, assim como interações medicamentosas que competem pelo mesmo sítio enzimático hepático são mais comuns nessa faixa etária e devem ser lembradas. A Tabela 11.3 sintetiza os mecanismos mais comuns de redução da capacidade metabólica hepática no idoso.

Excreção

A depuração renal de drogas (filtração glomerular, reabsorção e secreção tubulares) diminui com a idade e é menor no sexo feminino em relação ao masculino, independentemente da faixa etária. O envelhecimento reduz a função renal em cerca de 1% ao ano, a partir dos 40 anos. Ocorre redução do peso dos rins e do número de néfrons, aumento do tecido conetivo intersticial, hialinização dos glomérulos e espessamento da membrana basal, redução do fluxo plasmático renal, da filtração glomerular e da função tubular. Há redução de 25% na filtração glomerular entre 20 e 50 anos de idade, e de 50% até os 75 anos, o

TABELA 11.3
Fatores que influenciam o metabolismo hepático das drogas no idoso

Modificações fisiológicas	Modificações induzidas por doenças	Fatores farmacológicos
↓ Relativa da perfusão tecidual e do fluxo sanguíneo hepático	Insuficiência cardíaca congestiva (ICC), febre, insuficiência hepática, malignidade, desnutrição, doença tireoidiana, viroses ou imunizações	Polifarmácia e interações farmacológicas, alcoolismo, tabagismo, indução/inibição do metabolismo
↓ Massa hepática		
↓ Atividade enzimática		

que é de extrema relevância para o uso de digoxina e de aminoglicosídeos, pelo aumento do risco de toxicidade. A função tubular também se reduz e drogas eliminadas por secreção tubular, como a penicilina, podem sofrer acúmulo.

A determinação do estado funcional do rim é particularmente importante nessa faixa etária. O nível plasmático de ureia ou de creatinina não expressa adequadamente o estado funcional do rim, sendo proposto o uso da depuração da creatinina (DP) para fazer a avaliação:

*DP = (140-idade em anos x peso em kg) / (72 x nível creatinina sérica mg/dL)

Recentemente, tem-se recomendado o uso do algoritmo a seguir com a justificativa de que os valores obtidos fornecem estimativas mais reais da taxa de filtração glomerular (TFG) nos idosos, e o cálculo leva em conta uma redução de 25% da TFG no sexo feminino em relação ao masculino. Os valores internacionalmente recomendados de TFG devem ser maiores ou iguais a 60 mL/min/1,73 m^2. Cálculos *on-line* da TFG podem ser obtidos no *site*: http://www.nkdep.nih.gov.

TFG (mL/min/1,73 m^2) = 186 x $(Cr_s^{**})^{-1.154}$ x $(idade)^{-0.203}$ x (0,742 se sexo feminino) x (1.212 se afro-americanos) (unidades convencionais)

Em razão da importância decisiva do envelhecimento sobre a função renal, recomenda-se iniciar a prescrição com doses baixas, que serão aumentadas de acordo com a resposta e, se possível, com a determinação do nível sanguíneo do medicamento. Além disso, em pacientes idosos com IC, desidratação, nefropatia diabética, hipotensão, pielonefrite ou retenção urinária, a determinação da depuração da creatinina endógena ajustada ou preferencialmente da TFG tornará a terapêutica mais segura e eficaz.

O Quadro 11.1 resume as principais *modificações farmacocinéticas* induzidas pelo envelhecimento que interferem com os níveis de drogas e que colaboram com o surgimento de reações adversas.

MODIFICAÇÕES FARMACODINÂMICAS INDUZIDAS PELO ENVELHECIMENTO

As modificações farmacodinâmicas determinadas pelo envelhecimento e responsáveis por intolerância a medicamentos são menos frequentes do que as alterações farmacocinéticas. O envelhecimento induz modificações na quantidade de receptores, de neurotransmissores, de hormônios sexuais e de crescimento e comprometimento do metabolismo e/ou redução da biodisponibilidade de oxigênio e de glicose cerebrais. Além dessas modificações, há um aumento da permeabilidade da barreira hematencefálica e redução da atividade da glicoproteína P ácida, que funciona como bomba de efluxo de algumas drogas para fora do sistema nervoso central (SNC). Esses fatores de-

* O peso deverá ser o da massa corpórea magra, e o resultado, multiplicado por 0,85 no sexo feminino.
** Creatinina sérica.

QUADRO 11.1
Modificações farmacocinéticas relevantes induzidas pelo envelhecimento

1. Redução da acidez gástrica
2. Redução da superfície absortiva gastrintestinal
3. Prejuízo do transporte de substâncias através do epitélio intestinal
4. Redução da absorção de ácidos fracos pelo maior uso de antiácidos
5. Aumento da gordura corporal determinando armazenamento prolongado de drogas lipossolúveis
6. Redução na concentração de albumina plasmática determinando aumento da droga livre e maior risco de efeitos tóxicos
7. Redução da capacidade de metabolizar drogas
8. Redução da capacidade renal de excretar drogas
9. Fatores adicionais: estado nutricional, comorbidades e polifarmácia

terminam o aumento da concentração de alguns fármacos no SNC do idoso e, consequentemente, do surgimento de efeitos adversos (Quadro 11.2).

Muitas drogas de uso rotineiro em geriatria ocasionam efeitos exagerados no SNC, com dificuldade de memória e alterações cognitivas.

DROGAS COM AÇÃO NO SNC

Há aumento da sensibilidade aos benzodiazepínicos, opioides e anestésicos gerais, com risco de intoxicação prolongada, manifestada por confusão, hipersonolência, quedas e risco de fraturas, particularmente do quadril. Nesse sentido, devem ser evitados os benzodiazepínicos de duração longa, sendo preferidos os de ação mais curta, como oxazepam, lorazepam e temazepam. A dose inicial de uso de benzodiazepínicos para idosos deve ser reduzida em três vezes, e as doses máximas devem atingir no máximo 1/5 da dose habitual de um adulto. A dose para sedação com midazolam por via endovenosa do indiví-

QUADRO 11.2
Comprometimento de mecanismos homeostáticos no idoso

1. Redução da resposta dos barorreceptores e falência na autorregulação do fluxo sanguíneo cerebral com hipotensão ortostática (20% > 65 anos e em 30% > 75)
2. Instabilidade na regulação da temperatura corporal
3. Prejuízo do equilíbrio
4. Modificações na sensibilidade e redução do número de receptores de neurônios colinérgicos do córtex e do hipocampo; redução na atividade da monoaminoxidase (MAO); redução dos níveis de dopamina e de noradrenalina cerebrais
5. Comorbidades e patologias múltiplas
6. Fragilidade vascular

duo idoso é 50% inferior àquela utilizada no indivíduo não idoso na ausência de diferenças farmacocinéticas significativas idade-dependentes.

Idosos demonstram aumento em cerca de 50% na sensibilidade a analgésicos opioides (alfentanil, fentanil e remifentanil), exigindo redução de doses em razão do risco aumentado de depressão respiratória, de constipação e de confusão mental.

O declínio funcional do sistema dopaminérgico determinado pelo envelhecimento justifica uma maior sensibilidade do idoso a doses usuais de antipsicóticos utilizados para o tratamento sintomático de demências com manifestações de agitação, de agressividade, de paranoia e de alucinações. Os agentes fenotiazínicos têm efeitos adversos proeminentes em idosos: cardiovasculares, anticolinérgicos e neurológicos, por alterações farmacocinéticas e alteração da sensibilidade de receptores. Os antipsicóticos não fenotiazínicos são menos sedativos. As doses usuais desses agentes em idosos são 25% das de adultos, sendo sempre usada a menor dose necessária e pelo menor tempo possível para evitar os riscos de efeitos extrapiramidais aos quais os idosos são mais sensíveis.

DROGAS COM AÇÃO NO SISTEMA CARDIOVASCULAR (SCV)

No sistema cardiovascular, há diminuição dos efeitos dos agentes β-adrenérgicos no coração, nos vasos e nos pulmões por menor interação com a proteína G_s. Os bloqueadores de canais de cálcio da classe das diidropiridinas demonstram inicialmente um efeito maior sobre a pressão arterial (PA) em idosos não tratados previamente com essa classe de drogas, embora esse efeito seja passível de tolerância e de transitoriedade. A redução da atividade funcional da proteína G_s tem sido apontada como responsável pela resposta reduzida e pela menor eficácia dos agentes anti-hipertensivos betabloqueadores no idoso. Evidências recentes demonstram que esses agentes são ineficazes em reduzir a taxa de mortalidade por todas as causas estudadas em idosos hipertensos, comparativamente aos diuréticos. Assim, agentes betabloqueadores não devem ser considerados como primeira escolha para tratamento inicial da hipertensão arterial sistêmica (HAS) não complicada em idosos. Atualmente, diuréticos, particularmente os tiazídicos, são os agentes anti-hipertensivos de primeira escolha para tratamento de pacientes, independentemente de sexo, de raça ou de idade. A resposta ao emprego de diuréticos nos indivíduos idosos não se modifica em razão de parâmetros farmacodinâmicos; assim, o uso dessas drogas nessa faixa etária deve levar em conta as modificações farmacocinéticas da função renal já descrita neste capítulo.

DROGAS E DIABETE

O estudo dos aspectos farmacodinâmicos dos hipoglicemiantes orais em idosos é particularmente importante, já que o diabete melito tipo 2 (DM2) é doença prevalente nessa faixa etária. As sulfonilureias são drogas de primeira linha para tratamento do DM2, atuando em receptores extracelulares

e aumentando a secreção de insulina em presença de glicose. O emprego da glibenclamida (gliburida) para tratamento do DM2 em idosos tem sido desencorajado, porque há incidência duas vezes maior chance de hipoglicemia em idosos tratados, cuja capacidade de resposta dos receptores β-adrenérgicos a níveis baixos de glicemia está reduzida. Considerando-se o comprometimento significativo da função renal pelo envelhecimento, a glipizida, metabolizada primariamente pelo fígado, é a sulfonilureia de escolha para emprego no idoso. Embora a metformina, único representante das biguanidas com utilidade clínica, ofereça algumas vantagens sobre as sulfonilureias, como a ausência de hipoglicemia e de aumento de peso, a sua excreção predominantemente renal exige monitoração dessa função. A comparação entre tiazolidinedionas, rosiglitazona e pioglitazona no tratamento do DM2 em idosos demonstra aumento da mortalidade por todas as causas citadas e pela incidência de insuficiência cardíaca congestiva nos pacientes tratados com rosiglitazona.

PRESCRIÇÃO DE MEDICAMENTO AOS IDOSOS

A prescrição para os idosos deve levar em conta os 5 "Is" fundamentais da medicina geriátrica: iatrogenia, incontinência, imobilidade, instabilidade e quedas, insuficiência cognitiva.

Iatrogenia – Como preceito, os idosos apresentam mais iatrogenia do que adultos e jovens, e sempre deve ser considerado esse risco, principalmente em pacientes ambulatoriais que se apresentam com um novo quadro agudo. Após o diagnóstico de uma reação adversa e a retirada do agente causal, o paciente sonolento, hiperativo, anorético, incontinente ou deprimido pode ter recuperação rápida desses comportamentos. Quanto mais curta é a meia-vida do fármaco, mais rapidamente o paciente se recupera.

Incontinência – A urinária é mais frequente do que a fecal. Antagonistas α-adrenérgicos, antipsicóticos e benzodiazepínicos diminuem a pressão ureteral, aumentando a fuga de urina em pequenos jatos, também conhecida como incontinência por estresse. Parassimpáticomiméticos, antidepressivos e reposição hormonal aumentam a atividade do detrussor, aumentando a incontinência por urgência (ou imperiosidade). Anticolinérgicos, antiparkinsonianos e antagonistas α-adrenérgicos ocasionam esvaziamento incompleto da bexiga com incontinência por extravasamento. Prazosin (RR 2,5); clozapina ou risperidona-30% dos pacientes; benzodiazepínicos (OR=1,44); inibidores seletivos da recaptação da serotonina (RR=1,72); reposição com estrógenos oral ou transdérmico (RR>1,5). O uso de diuréticos, que poderia ocasionar aumento das chances de incontinência por urgência, tem efeito equívoco, não podendo ser responsabilizados por incontinência urinária.

Instabilidade e quedas – Depressores do sistema nervoso central, como bebidas alcoólicas, benzodiazepínicos e antidepressivos, podem aumentar a chance de quedas, enquanto os antipsicóticos e a metoclopramida induzem rigidez motora em quadros de parkinsonismo. Hipotensão ortostática por antipsicóticos, antidepressivos ou agentes cardivasculares e dipiridamol também podem ser motivo de quedas.

Insuficiência cognitiva – Relacionada aos 3 Ds: demência com confusão mental (anticolinérgicos, benzodiazepínicos, antidepressivos tricíclicos, cimetidina), delírio e depressão (reserpina e metildopa). Principalmente aquela de instalação aguda pode ocorrer com diferentes medicamentos que têm ação central primária ou causam efeitos adversos relacionados ao SNC. Reconhecimento diagnóstico e suspensão do medicamento prescrito revertem, ao menos em grande parte, os efeitos adversos nessa área.
Imobilidade – Pode ser causada por problemas ortopédicos, cardiológicos, neurológicos ou psiquiátricos. Deve ser manejada de forma rápida e agressiva para que o paciente não fique "acamado" por tempo maior do que o necessário. Além disso, diversos medicamentos causam alterações de funções neurológicas (parkinsonismo, hipersonia) e psiquiátricas (pseudodemências por drogas ou depressão).

As normas da boa prescrição para idosos dependem da necessidade de se diminuir o risco de efeitos adversos, já que a prevalência é maior em idosos (prevalência 7 vezes maior do que em jovens adultos); as reações são mais graves; 5 a 10% das hospitalizações em idosos se devem a efeitos adversos, sendo que, para cada dólar gasto em compra de medicamento, são necessários US$ 1,33 para tratar morbidade ou mortalidade por efeitos adversos. São fatores de risco para efeitos adversos as comorbidades, as alterações farmacocinéticas, as alterações farmacodinâmicas e a polifarmácia. Quanto mais médicos estiverem envolvidos no tratamento de um paciente idoso, maior a chance de haver uso de mais medicamentos e maior o risco de efeitos adversos.

As drogas com maior risco de efeitos adversos são: *cardiovasculares com ação no SNC* e *anti-inflamatórios não esteroidais*. Os efeitos adversos mais frequentes são:

- *Quedas*: drogas de ação no SNC e/ou que induzam hipotensão postural, hipnóticos, tranquilizantes, antidepressivos, anti-hipertensivos;
- *Depressão*: metildopa, reserpina, tranquilizantes, corticosteroides;
- *Constipação, retenção urinária:* codeína, anticolinérgicos;
- *Parkinsonismo:* antipsicóticos, cinarizina, flunarizina;
- *Comprometimento da memória:* diazepam, anticolinérgico, álcool.

Pelo risco de efeitos adversos, há fármacos não apropriados para idosos (critérios de Beers-Fick):

a) Medicamentos ou classes que deveriam ser evitados em idosos, independentemente do diagnóstico ou da condição clínica, devido ao alto risco de efeitos colaterais e pela existência de outros fármacos mais seguros;

b) Medicamentos ou classes que não devem ser usados em determinadas circunstâncias clínicas.

Os **medicamentosos inapropriados para pacientes idosos**, especialmente os instalados em clínicas geriátricas, e que devem ser **evitados** são os analgésicos (indometacina, pentazocina, propoxifeno e outros opioides), dipiridamol, anti-histamínicos, nitrofurantoína, ticloplidina, amiodarona, antiespasmódicos, cimetidina e os demais antagonistas de receptores H2, metoclopramida, clorpropamida e glibenclamida (gliburida), antidepressi-

vos tricíclicos, meprobamato, benzodiazepínicos, barbitúricos, clonidina, sulfato ferroso e inibidores da monoaminoxidase (IMAOs).

A prescrição na clínica geriátrica deve levar em conta, com especial atenção:

1. Prescrever terapia com eficácia e formalmente indicada;
2. Iniciar com doses menores e aumento lento e gradual de doses, se necessário;
3. Usar de esquemas posológicos simples;
4. Evitar polifarmácia;
5. Instruir o uso auxiliando o processo mnemônico para manter adesão;
6. Evitar interações farmacológicas;
7. Reajustar doses de acordo com a função renal;
8. Monitorar níveis plasmáticos e efeitos adversos, principalmente sobre o SNC;
9. Verificar iatrogenias.

REFERÊNCIAS

Aspinall S, Sevick MA, Donohue J, Maher R, Hanlon JT. Medication errors in older adults: a review of recent publications. Am J Geriatr Pharmacother. 2007;5(1):75-84.

Bebia Z, Buch SC, Wilson JW, Frye RF, Romkes M, Cecchetti A, et al. Bioequivalence revisited: influence of age and sex on CYP enzymes. Clin Pharmacol Ther. 2004;76(6):618-27.

Bowie MW, Slattum PW. Pharmacodynamics in older adults: a review. Am J Geriatr Pharmacother. 2007;5(3):263-303.

Cockcroft DW; Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. Nephron. 1976;16:31-41.

Corrêa ACO. Epidemiologia psicogeriátrica e uso de psicofármacos no Brasil. J Bras Psiquiatr. 1997;46(4):191-200.

Flores LM; Mengue SS. Uso de medicamentos por idosos em região do sul do Brasil. Rev Saude Publica. 2005;39(6):924-29.

Gorzoni ML, Fabbri RMA, Pires SL. Beer-fick criteria and generic drugs in Brazil. Rev Assoc Med Bras. 2008;54(4):353-6.

Kharasch ED, Hoffer C, Whittington D. Influence of age on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral transmucosal fentanyl citrate. Anesthesiology. 2004;101(3):738-43.

Laroche ML, Charmes JP, Nouaille Y, Picard N, Merle L. Is inappropriate medication use a major cause of adverse drug reactions in the elderly? Br J Clin Pharmacol. 2007;63(2):177-86.

Merck & Co. Manual Merck [Internet]. Lisboa: Author; 2009 [capturado 2009 Oct 10]. Disponível em: http://www.manualmerck.net/ acessado em 13/03/2009.

Messerli FH, Grossman E, Goldbourt U. Are beta-blockers efficacious as first-line therapy for hypertension in the elderly? A systematic review. JAMA. 1998;279(23):1903-7.

Miralles MA, Kimberlin CL. Perceived access to care and medication use among ambulatory elderly in Rio de Janeiro, Brazil. Soc Sci Med. 1998;46(3):345-55.

Schmucker D. Liver function and phase I drug metabolism in the elderly: a paradox. Drugs Aging. 2001;18(11):837-51.

Schwartz JB. The current state of knowledge on age, sex, and their interactions on clinical pharmacology. Clin Pharmacol Ther. 2007;82(1):87-96.

Spinewine A, Schmader KE, Barber N, Hughes C, Lapane KL, Swine C, et al. Appropriate prescribing in elderly people: how well can it be measured and optimised? Lancet. 2007;370(9582):173-84.

Van de Werf F, Barron HV, Armstrong PW, Granger CB, Berioli S, Barbash G, Pehrsson K, et al. Incidence and predictors of bleeding events after fibrinolytic therapy with fibrin-specific agents. Eur Heart J. 2001;22(24):2253-61.

Winkelmayer WC, Setoguchi S, Levin R, Solomon DH. Comparison of cardiovascular outcomes in elderly patients with diabetes who initiated rosiglitazone vs pioglitazone therapy. Arch Intern Med. 2008;168(21):2368-75.

Wright RM, Roumani YF, Boudreau R, Newman AB, Ruby CM, Studenski SA, et al. Effect of central nervous system medication use on decline in cognition in community-dwelling older adults: findings from the health, aging and body composition study. J Am Geriatr Soc. 2009;57(2):243-50.

Wynne HA, Kamali F, Edwards C, Long A, Kelly P. Effect of ageing upon warfarin dose requirements: a longitudinal study. Age Ageing. 1996;25(6):429-31

12 ALTERAÇÕES NO RESULTADO DOS EXAMES LABORATORIAIS POR INTERFERÊNCIA DE MEDICAMENTOS

Luana Freese
Luciana Rizzieri Figueiró
Helena M. T. Barros

Os exames laboratoriais têm por objetivo fornecer resultados acurados e precisos de vários parâmetros normais ou patológicos. No entanto, esses resultados podem ser influenciados por substâncias, principalmente medicamentos, que podem agir tanto na fisiologia do organismo quanto no procedimento analítico utilizado. Sendo assim, considera-se interferência o efeito de uma substância presente na amostra que altere o valor correto de um analito, usualmente expresso como concentração ou atividade. Apesar de importante, poucos profissionais da saúde estão atentos a possíveis interferências que os medicamentos possam gerar em exames laboratoriais, resultando em realização de testes desnecessários, diagnósticos incorretos e custos adicionais.

Os medicamentos são interferentes importantes, considerando-se sua grande utilização. Qualquer medicamento, independentemente da via de administração, pode interferir nos métodos analíticos de exames de laboratório. Entre as alterações fisiológicas que os medicamentos podem sofrer e que interferem no processo analítico, citam-se a conversão da droga em outros compostos iônicos ou mais polares, por biotransformação hepática, como oxidação, redução e conjugação, entre outras reações. Essas transformações podem produzir derivados e metabólitos que reagem no procedimento do exame, resultando em valores incorretos.

A interação do medicamento com testes laboratoriais depende fundamentalmente da dose prescrita, do nível sérico, considerando-se a suscetibilidade individual, e da via de administração. Nesse contexto, para assegurar uma interpretação correta dos exames, é imprescindível que o médico tenha conhecimento de todos os medicamentos usados pelo paciente. A seguir, apresenta-se a Tabela 12.1 com os exames que podem ser alterados por medicamentos mais usualmente utilizados e as metodologias analíticas que sofrem interferência. Nessa tabela, não se tem o objetivo de esgotar o assunto, mas, sim, de orientar quanto às interferências analíticas relacionadas aos medicamentos mais frequentemente observadas.

TABELA 12.1
Alterações laboratoriais causadas por medicamentos

Exame	Interferente	Mecanismo
Ácido úrico	↑: ácido ascórbico	Interfere na reação de Trinder (reação de oxirredução)
	↑: acetaminofeno	Método fosfotungstato e Analisador Sequencial Múltiplo
	↑: ácido acetilsalicílico	Age como substância redutora em métodos não específicos
	↑: dextrano, glicose, metildopa, teofilina, glutationa, ergotionina, levodopa	Método fosfotungstato
	↑: epinefrina, aminofenol, fenelzina	Afetam o método Analisador Sequencial Múltiplo e Henry
	↑: acetofenetidina, acetilaminofenol	Método Analisador Sequencial Múltiplo
Albumina	↓: ácido acetilsalicílico	Reage com Dye Binding Capacity
	↓: peniciclina, carbecilina	Interferem no método Verde Bromocresol
Amilase	↑: pancreozimina	Contém amilase
	↑: sais de cloreto e fluoreto	Aumentam a atividade da amilase
Bilirrubina	↑: dextrano, novobiocina	Evelyn-Malloy
	↑: etoxazeno, histidina, indican, fenazopiridina, rifampicina, teofilina, tirosina, levodopa, metildopa	Reação de diazo
	↑: drogas que causam lipemia	Espectrofotometria
	↑: ácido aminossalicílico, carbecilina	Du Pont Aca Método
	↑: ácido ascórbico, isoproterenol, epinefrina	Interferem na técnica Analisador Sequencial Múltiplo
	↑: metotrexato	Kodak Ektachem
	↑: propranolol, metildopa (altas doses), reserpina	Jendrassik e Grof
	↑: vitamina A	Interfere nas análises
	↓: cloridrato de sódio	Inibição na reação de diazo
Cálcio	↑: aminofenol	Método Analisador Sequencial Múltiplo
	↓: bronsulfaneína	Interferência em métodos colorimétricos
	↓: suramin	Kodak Ektachem
	↓: ácido acetilsalicílico, sulfodiazina, sulfodimetoxina, sulfonamida	Diminuem a fluorescência no método da calceína
Colesterol	↑: brometos, iodetos, clorpromazina, corticosteroides, viomicina, ácido ascórbico, vitamina A e D, tiouracil	Zlatkis-Zak
	↑: anfotericina B, dextrano	Liebermann-Burchard
	↑: digitoxina	Reação do ácido p-toluenossulfônico
	↑: metrotexato	KDA
	↑: tetraciclina	CHOD-iodide
	↓: ácido acetilsalicílico	Liebermann-Burchard
	↓: ampicilina	CHOD-Iodide
	↓: ácido ascórbico (altas doses)	CHOD-PAP

(continua)

TABELA 12.1 (continuação)
Alterações laboratoriais causadas por medicamentos

Exame	Interferente	Mecanismo
Colesterol	↓: dipirona (altas doses)	Kodak-Ektachem
	↓: rifampina	Roche Cobas-Bio
Creatinina	↑: acetoacetato	Interfere nos métodos de Heinegard, Grafnetter e Lloyd
	↑: ácido amino-hipúrico	Provoca cromogenicidade na reação
	↑: ácido ascórbico	Interfere na reação química (agente redutor); causa cromogenicidade no método de Heinegard
	↑: alfa-cetoglutarato	Interfere no método de Heinegard
	↑: cefalosporinas	Interagem com o picrato alcalino
	↑: fenolsulfoftaleína	Provoca cromogenicidade na reação
	↑: frutose	Interfere na reação de Jaffé
	↑: glicose	Interfere na reação química (ag. redutor); reação de Jaffé e Heinergad
	↑: glicociamida	Interfere na reação de Jaffé e Voges-Proskauer.
	↑: levodopa	Interfere na reação química (ag. redutor)
	↑: levulose	Interfere na reação química (ag. redutor)
	↑: metildopa	Interfere na reação química (ag. redutor) quando se utiliza o picrato alcalino
	↑: nitrofurazona	Reage com o complexo colorido
	↑: nitrofuranos	Reagem com o complexo colorido
	↑: oxalacetato	Interfere no procedimento de Lloyd
	↑: penicilina	Interfere na reação química; grupo carbonil ligando-se ao nitrogênio e ao carbono
	↑: sulfobromolftaleína	Cromogenicidade
Ferro	↑: dextrano	Causa turbidez com método de Young-Hicks
Fosfato	↓: manitol	Inibe o desenvolvimento de cor
Glicose	Falso-positivo: ácido ascórbico, ácido aminossalicílico, cefaloridina, cefalotina, cinchofeno, estreptomicina, hidrato de cloral, nitrofurantoína, sulfonamidas	Provocam redução na reação de Benedict
	↑: acetaminofeno, epinefrina, metildopa, levodopa, isoproterenol	Interferem no método Analisador Sequencial Múltiplo
	↑: tolbutamida	Provoca falso aumento com método de glicose-oxidase
	↓: ácido acetilsalicílico	Metabólito (ácido gentísico) inibe reação da glicose-oxidase
	Falso-positivo: furazolidona (urina)	Metabólitos reagem com reação de Benedict
	Fortemente falso-positivo: antibióticos β-lactâmicos (penicilina, cefalosporina, carbapenêmicos)	Aquecimento provoca coloração marrom ou preta, o que pode ser interpretado como positivo na reação de Benedict

(continua)

TABELA 12.1 (continuação)
Alterações laboratoriais causadas por medicamentos

Exame	Interferente	Mecanismo
Glicose	Falso-negativo: ácido ascórbico, levodopa, fenazopiridina, tetraciclina	Inibição da reação de glicose-oxidase
Hemoglobina glicada	Salicilatos e carbamatos induzem resultados inconsistentes	Modificações químicas do grupo N-terminal da cadeia beta
Lipase	↑: desoxicolato, glicolato, taurocolato	Evitam a inativação enzimática
Proteína	↑ (urina): cefaloridina, cefalotina, sulfametoxazol, tolbutamida	Provocam precipitação com ácido sulfossalicílico
	↑: ditiazina (urina), ácido acetilsalicílico (soro e urina), ácido aminossalicílico (soro e urina), epinefrina, glucosamina, morfina, nalorfina, estreptomicina (urina)	Reagem com reagente de Folin-Ciocalteu no método de Lowry
	Falso-positivo: acetazolamida (urina)	Torna a urina alcalina, resultando em falso-positivo
	↑: dextrano	Interfere na turbidade na reação de Biureto
	↑: penicilina (altas doses) (soro e urina)	Causa turbidez em testes ácidos
	↑: diatrizoato (urina)	Teste do ácido nítrico e sulfossalicílico
TGO	↑: eritromicina	Interfere em método colorimétrico se for usado sal de diazônio ou dinitrofenil-hidrazina
	↑: acetaminofeno, ácido aminossalicílico, ácido ascórbico, epinefrina, levodopa, metildopa, fenelzina, tolbutamida	Interferem no método Analisador Sequencial Múltiplo
TGP	↑: acetaminofeno (altas doses), eritromicina	Interferem em métodos colorimétricos
	↑: ácido aminossalicílico (altas doses)	Interfere no método KDA e na técnica de SMA
	↓: ácido acetilsalicílico (altas doses), ibuprofeno	Interferem em métodos colorimétricos
	↓: clordiazepoxido	Interfere no método de KDA
	↓: dipirona (altas doses)	Interfere nos métodos Kodak Ektachen e Hitachi
	↓: metronidazol	Interfere em reação de oxirredução
	↓: rifampicina (altas doses), metotrexato (altas doses)	Interferem no método SMA
	↓: suramin (altas doses)	Interfere no método Kodak Ektachem
Triglicerídeos	↑: gliceraldeídos	Interferem na reação enzimática
	↓: ácido ascórbico	Compete com cromógeno na reação de peroxidase
Ureia	↑: hidrato de cloral, cloranfenicol, sais de amônia, clorobutanol	Interferem na reação de Nesslerização
	↑: ácido aminossalicílico, dextrano	Reagem com dimetilaminobenzaldeído
	↑: aminofenol, asparagina, sais de amônia ↓: cloranfenicol, estreptomicina	Interferem na reação enzimática colorimétrica (método de Berthelot)
	↑: glutamina	Produz cor azul com reagente de Berthelot
	↑: acetoexamida, sulfonilureias	Interferem na reação de Fearon

(continua)

TABELA 12.1 (continuação)
Alterações laboratoriais causadas por medicamentos

Exame	Interferente	Mecanismo
Ureia	↑: clorpromazina, imipramina	Produzem turbidez com método de Berthelot
	↑: guanetidina	Quimicamente similar à ureia

As setas indicam qual a interferência do método no exame laboratorial: ↑ concentração aumentada; ↓ concentração diminuída.
Todos os exames referem-se a soro ou plasma como fluido biológico, exceto quando outro líquido é indicado.
*SMA – Analisador Sequencial Múltiplo
**VBC – Verde Bromocresol
KDA – refere-se ao equipamento para método científico
CHOD – colesterol oxidase

REFERÊNCIAS

Giacomelli LRB, Pedrazzi AHP. Interferência dos medicamentos nas provas laboratoriais de função renal. Arq Cienc Saude Unipar. 2001;5(1):79-86.

Kailajärvi M, Takala T, Grönroos P, Tryding N, Viikari J, Irjala K, et al. Reminders of drug effects on laboratory test results. Clin Chem. 2000;46(9):1395-400.

Kroll MH, Elin RJ. Interference with clinical laboratory analyses. Clin Chem. 1994;40(11):1996-2005.

Martinello F, Silva EL. Interferência do ácido ascórbico nas determinações de parâmetros bioquímicos séricos: estudos in vivo e in vitro. J Bras Pat Med Lab. 2003;39(4):323-34.

Pedrazzi AHP. Medicamentos e a ação interferente nas análises clínicas. Laes&Haes. 1997;19(109):78-86.

Soares JLMF, Pasqualotto AC, Rosa DD, Leite VRL, org. Métodos diagnósticos: consulta rápida. Porto Alegre: Artmed; 2002.

Wallach J. Interpretação de exames de laboratório. 6. ed. Rio de Janeiro: Medsi; 1999.

Yong DS. Effects of drugs in clinical laboratory test. 5th ed. Washington (DC): AACC; 2000.

Young DS, Thomas DW, Friedman RB, Pestaner LC. Effects of drugs on clinical laboratory tests. Clin Chem. 1972;18(10):1041-303.

PARTE II

Grupos farmacológicos utilizados nas especialidades médicas

13 ANTIANGINOSOS

Andréia Biolo

A angina de peito é o sintoma cardinal de isquemia miocárdica. É definida como desconforto (ou, menos comumente, como dor) retroesternal ou precordial, agravada pelo exercício e aliviada com repouso e/ou uso de nitratos. Geralmente acomete indivíduos com doença arterial coronariana, mas pode estar presente na cardiopatia valvar, na cardiomiopatia hipertrófica e na cardiopatia hipertensiva. A cardiopatia isquêmica (CI) é definida como doença arterial coronariana devido, principalmente, à aterosclerose, associada ou não à trombose, resultando em uma diminuição da oferta de oxigênio às necessidades do miocárdio. No Brasil, as doenças cardiovasculares são as principais causas de mortalidade na faixa entre 45 e 64 anos.

O manejo clínico da CI consiste em:

- Controlar fatores de risco e possíveis desencadeantes de crises (hipertensão arterial sistêmica, diabete melito, dislipidemia, consumo de cigarro, obesidade, esforços físicos, anemia, hipertireoidismo);
- Administrar medicamentos para controle sintomático (antianginosos) e fármacos que se mostraram capazes de reduzir a mortalidade. Neste capítulo, discutiremos os fármacos utilizados para o controle dos sintomas de angina, a saber: os betabloqueadores, os antagonistas dos canais de cálcio e os nitratos.

Diversos ensaios clínicos compararam as diferentes terapêuticas antianginosas. A eficácia depende da gravidade da angina, da presença de vasoespasmo e da demanda de oxigênio pelo miocárdio. Em metanálise comparando as terapias antianginosas, a comparação de betabloqueadores com antagonistas dos canais de cálcio demonstrou que pacientes tratados com betabloqueadores apresentam menos episódios de angina por semana e menor abandono do tratamento por efeitos adversos. Entretanto, não houve diferença no tempo de isquemia induzida pelo exercício e nos desfechos primordiais. Nesse contexto, os betabloqueadores têm sido considerados como tratamento de primeira escolha na angina estável. A efetividade do tratamento é avaliada pela resposta clínica ou pelo teste de esforço (melhora da capacidade funcional).

Como as diferentes categorias de antianginosos possuem mecanismos de ação diferentes, tem sido sugerido o uso combinado desses medicamentos. Assim, reduz-se a dose individual de cada fármaco, aumenta-se a efetividade e diminui-se a incidência de efeitos adversos. Entretanto, a única ressalva é a combinação de betabloqueador com antagonistas dos canais de cálcio não diidropiridínicos, como o verapamil ou diltiazem, que não é recomendada devido ao efeito na condução atrioventricular.

BETABLOQUEADORES

Os betabloqueadores são importantes agentes terapêuticos em pacientes com hipertensão, cardiopatia isquêmica, insuficiência cardíaca sistólica e arritmias (nesse último caso, para controle de frequência cardíaca).

O efeito anti-isquêmico dos betabloqueadores é embasado em evidências de que esses agentes reduzem a frequência cardíaca e a pressão arterial, aumentam a perfusão coronariana pelo aumento do tempo de diástole e reduzem o consumo de oxigênio. Os estudos demonstram benefício na mortalidade total com o uso de propranolol, timolol, metoprolol e, na presença de disfunção ventricular, com o uso de carvedilol.

O uso dos betabloqueadores pode ser limitado devido a alguns efeitos adversos. Os betabloqueadores cardiosseletivos (β1-seletivo), como o atenolol, o bisoprolol e o metoprolol, têm algumas vantagens em relação aos betabloqueadores convencionais, minimizando esses efeitos e fazendo com que haja uma adesão maior ao tratamento e melhora da qualidade de vida. Dentre as possíveis vantagens, encontram-se melhora da resistência à insulina, diminuição do LDL-C em associação ao aumento do HDL-C, atenuação do broncoespasmo, diminuição do vasoespasmo coronariano, atenuação da vasculopatia periférica e melhora da disfunção erétil.

Certamente, uma contraindicação importante é a presença de broncoespasmo ou doença pulmonar obstrutiva crônica. Em recente revisão, foi observado que, em pacientes com cardiopatia isquêmica com indicação precisa para uso de betabloqueadores, o emprego de betabloqueadores cardiosseletivos é seguro e melhora o prognóstico de pacientes com distúrbio ventilatório moderado, não sendo evidenciado benefício para pacientes com doença pulmonar grave. Devem ser iniciados em baixas doses e incrementados lentamente, observando-se o pico de fluxo e os sintomas respiratórios. A presença de bloqueios cardíacos avançados e a bradicardia sintomática também são contraindicações para o seu uso. A presença de diabete melito poderia ser considerada uma contraindicação para o uso de betabloqueadores, com base no fato de que poderiam mascarar os sintomas de hipoglicemia, sendo mais difícil o diagnóstico precoce. Todavia, hoje não se deixa de prescrevê-los por esse motivo.

Atenolol

Genérico. Atenolol; atenolol + clortalidona.

Apresentações. Atenolol: cpr ou cps de 25, 50 e 100 mg; clortalidona: cpr de 12,5 ou 25 mg.

Farmácia popular. Atenolol.

Apresentação. Cpr de 25 mg.

Nomes comerciais. Ablok plus® (associado com clortalidona 12,5 ou 25 mg), Ablok®, Angipress®, Angipress CD® (associado com clortalidona 12,5 ou 25 mg), Angitens®, Atenobal®, Atenol®, Atenopress®, Atenorese® (associado com clortalidona 12,5 ou 25 mg), Atenorm®, Betacard plus® (associado com clortalidona 12,5 ou 25 mg), Betalor® (associado com 5 mg de anlodipino), Nifelat® (associado com 10 ou 20 mg de nifedipina), Plenacor®.

Apresentações. Cpr de 25, 50 e 100 mg.

Usos. Hipertensão arterial sistêmica (HAS), cardiopatia isquêmica (angina

estável, angina instável e infarto agudo do miocárdio (IAM), e arritmias cardíacas.

Contraindicações. Bradicardia severa, bradiarritmias, bloqueio de 2º ou 3º graus sem marcapasso, choque cardiogênico, edema agudo de pulmão, asma brônquica, insuficiência cardíaca congestiva (ICC) sintomática.

Posologia. Angina: 50-100 mg, em uma tomada diária ou divididos; alguns pacientes podem necessitar de 200 mg/dia.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção:* incompleta a partir do TGI.
- *Pico de ação*: oral: 2-4 h.
- *Duração de ação*: 12-24 h.
- *Biodisponibilidade*: ~50%.
- *Biotransformação*: metabolismo hepático.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: 3-15%.
- *Meia-vida*: 6-9 h; 15-35 h na doença renal terminal.
- *Eliminação*: fezes e urina (40% como droga inalterada).

Ajuste para função hepática e renal. Sem informação na IH. DCE 15-35 mL/min: 50 mg/dia ou 100 mg/dias alternados; DCE < 15 mL/min: 25 mg/dia ou 50 mg/dias alternados.

Efeitos adversos. Broncoespasmo, bradicardia, bloqueios atrioventriculares (AV), depressão miocárdica, insônia, pesadelos, depressão psíquica, astenia, impotência, intolerância à glicose, hipertrigliceridemia, redução do colesterol HDL-C, HAS rebote.

Interações. AINEs em geral reduzem seu efeito anti-hipertensivo. Anticoncepcionais orais e inibidores da monoaminoxidase (MAO) promovem o seu acúmulo. Associado ao dipiridamol, à quinidina ou à amiodarona pode causar ou piorar a bradicardia. Atenção para a administração simultânea com verapamil e diltiazem, pois é maior o risco de depressão da atividade do nó sinusal e AV. Aumenta a eliminação de fármacos com metabolismo hepático. Pode prolongar a hipoglicemia induzida por insulina ou antidiabéticos orais.

Gestação e lactação. Categoria de risco D na gestação. Usar com cautela na lactação; avaliar risco/benefício.

Comentários

- O mascaramento da hipoglicemia é menos provável pela seletividade β1.
- Em pacientes em hemodiálise, utilizar 50% da dose após cada sessão.

Metoprolol

Genérico. Tartarato de metoprolol.

Apresentação. Cpr revestidos de 100 mg.

Nomes comerciais e apresentações. Lopressor® (cpr de 100 mg), Seloken® (cpr de 100 e 200 mg; seringas com 5 mg), Selozok® (succinato de metoprolol – cpr de 25, 50 e 100 mg).

Usos. HAS, cardiopatia isquêmica (angina estável e instável e IAM), ICC e arritmias cardíacas.

Contraindicações. Bradicardia severa, bradiarritmias, bloqueio de 2º ou 3º graus sem marcapasso, asma brônquica, ICC sintomática, feocromocitoma, doença arterial periférica grave, choque cardiogênico.

Posologia. Iniciar com 50 mg, 2x/dia e ir ajustando a dose em intervalos semanais; dose de manutenção de 100-450 mg/dia em 2-3 doses, VO. Para o succinato de metoprolol (de liberação prolongada), pode-se iniciar 25-100 mg/dia em uma única dose, com dose de manutenção de até 400 mg/dia. No uso endovenoso (em especial no IAM): 1,5-5 mg em 2 minutos, podendo-se repetir até 3 ampolas. Se houver necessidade de manter o uso endovenoso, a dose de manutenção deve ser administrada a cada 6-12 horas (até 15 mg a cada 3 horas podem ser necessárias).

Quando houver troca do tartarato de metoprolol para o succinato (liberação

prolongada), a mesma dose diária total deve ser utilizada.

Para troca de metoprolol EV para oral, obtém-se equivalência no betabloqueio com uma razão de dose **oral: EV** de 2,5:1.

Modo de administração. VO. Os comprimidos de pronta liberação devem ser administrados com alimentos; os comprimidos de liberação prolongada podem ser ingeridos com ou sem alimentos. A formulação parenteral é para uso EV.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção*: é quase completa (95%).
- *Duração de ação*: 10-20 h.
- *Biodisponibilidade*: ~40%.
- *Biotransformação*: metabolismo de primeira passagem.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: 8%.
- *Meia-vida*: 3-4 h; 2,5-4,5 h na doença renal terminal.
- *Eliminação*: urina (3-10% inalterada).

Ajuste para função hepática e renal. A redução da dose pode ser necessária na IH, mas não há orientações específicas. Não é necessário ajuste na insuficiência renal (IR).

Efeitos adversos. Broncoespasmo, bradicardia, bloqueios AV, depressão miocárdica, insônia, pesadelos, depressão psíquica, astenia, impotência, intolerância à glicose, hipertrigliceridemia, redução do colesterol HDL-C, HAS rebote.

Interações. AINEs em geral reduzem seu efeito anti-hipertensivo. Anticoncepcionais orais e IMAOs promovem o seu acúmulo. Quando associado a quinidina ou amiodarona, pode causar ou piorar a bradicardia. Atenção para a administração simultânea com verapamil e diltiazem, pois é maior o risco de depressão da atividade do nó sinusal e AV. O metoprolol aumenta a eliminação de fármacos com metabolismo hepático. Pode prolongar a hipoglicemia induzida por insulina ou antidiabéticos orais. A cimetidina diminui a depuração hepática do metoprolol.

Gestação e lactação. Categoria de risco C/D (no 2º e 3º trimestres segundo especialistas) na gestação. Usar com cautela na lactação.

Comentários

- O mascaramento da hipoglicemia é menos provável pela seletividade β1.
- Se o fármaco é administrado uma vez ao dia, é importante confirmar que a pressão seja controlada durante 24 h.
- O metoprolol, quando comparado ao carvedilol, reduz mais efetivamente a frequência cardíaca.
- Apresenta a vantagem de poder ser usado na IR sem a necessidade de ajuste para a função renal.

Propranolol

Genérico. Cloridrato de propranolol.

Apresentações. Cpr de 10, 40 e 80 mg.

Farmácia popular. Propranolol (cloridrato).

Apresentação. Cpr 40 mg.

Nomes comerciais. Ayerst propranolol®, Inderal®, Pronol®, Propacor®, Propranolol®, Propranolon®, Rebaten LA®, Sanpronol®.

Apresentações. Cpr de 10, 40 e 80 mg; amp de 1 mL com 1 mg; cps de ação prolongada de 80 e 160 mg.

Usos. HAS, cardiopatia isquêmica (angina estável e instável), arritmias cardíacas, cardiopatia hipertrófica, prolapso de valva mitral, dissecção aórtica, tetralogia de Fallot, síndrome do intervalo QT prolongado, pré-operatório de cirurgia cardiovascular.

Contraindicações. Bradicardia severa, bradiarritmias, bloqueio de 2º ou 3º graus sem marcapasso, asma brônquica, ICC sintomática.

Posologia. Dose inicial: 10-20 mg, VO, a cada 8-12 h. Aumentar a dose a cada 2-4 semanas de acordo com a resposta terapêutica e com o surgimento de efeitos adversos. Dose usual: 40-160 mg, VO, a cada 8 a 12 h; na forma de liberação prolongada, usar 80-160 mg, VO, a cada 24 h.
Modo de administração. VO. Os comprimidos devem ser ingeridos com o estômago vazio. As cápsulas podem ser ingeridas com alimentos ou leite.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção*: é quase completa a partir do TGI.
- *Início de ação*: oral: 1-2 h.
- *Duração de ação*: ~6 h.
- *Biodisponibilidade*: 30-40%.
- *Distribuição*: é o betabloqueador com maior solubilidade em lipídeos.
- *Biotransformação*: metabolismo de primeira passagem; metabolismo hepático, formando metabólitos ativos e inativos.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: 93%.
- *Meia-vida*: 3-5 h. Mas pode ser administrado em duas tomadas.
- *Eliminação*: urina (96-99%).

Ajuste para função hepática e renal. Na IH, iniciar com doses menores e monitorar a frequência cardíaca. Se DCE 10-40 mL/min: 50% da dose; se DCE < 10 mL/min: 25% da dose. Não é necessário dose suplementar na diálise.
Efeitos adversos. Broncoespasmo, bradicardia, bloqueios AV, depressão miocárdica, insônia, pesadelos, depressão psíquica, astenia, impotência, intolerância à glicose, hipertrigliceridemia, redução do colesterol HDL-C, HAS rebote.
Interações. AINEs em geral reduzem seu efeito anti-hipertensivo. Anticoncepcionais orais e IMAOs promovem o seu acúmulo. Associado ao dipiridamol, à quinidina ou à amiodarona pode causar ou piorar a bradicardia. Atenção para a administração simultânea com verapamil e diltiazem, pois é maior o risco de depressão da atividade do nó sinusal e de AV. O propranolol aumenta a eliminação de fármacos com metabolismo hepático. Pode prolongar a hipoglicemia induzida por insulina ou antidiabéticos orais. A cimetidina diminui a depuração hepática do propranolol.
Gestação e lactação. Categoria de risco C/D (no 2º e 3º trimestres segundo especialistas) na gestação. Preferir os β1-seletivos na lactação.

Superdosagem de betabloqueadores

- A atropina é o fármaco usado nos casos de bradicardia grave resultante do uso de betabloqueadores. O uso de marcapasso temporário pode ser necessário.
- Nos casos de intoxicação por betabloqueador, o glucagon é considerado o tratamento de escolha (*bolus* de 5 mg, infundido em 1 minuto, podendo-se repetir após 10-15 minutos se não houver resposta; após, infusão contínua de 2 a 5 mg/h). Outras terapias incluem cálcio, vasopressores, glicoinsulina e inibidores da fosfodiesterase.

ANTAGONISTAS DOS CANAIS DE CÁLCIO

Os antagonistas do cálcio são importantes fármacos para os pacientes com angina refratária aos betabloqueadores ou com contraindicações a elas. Podem ser utilizados isoladamente ou em associação aos betabloqueadores e a outros antianginosos. Na angina vasoespástica (angina de Prinzmetal), são os fármacos de primeira escolha (diltiazem ou verapamil).

A inibição dos canais de cálcio tipo L leva ao relaxamento da musculatura lisa vascular, especialmente nos leitos arteriais, como o coronariano; esse efeito reduz a resistência vascular coronariana e sistêmica (redução da pós-carga). São classificados em dois grupos com base em seu efeito fisiológico predominante: **diidropiridínicos** (anlodipino, nifedipina), com efeito vasodilatador potente e pouco ou nenhum efeito sobre contratilidade ou condução cardíacas, e **não diidropiridínicos** (diltiazem, verapamil), vasodilatadores menos potentes, com efeitos inotrópicos (contratilidade) e cronotrópicos (velocidade de condução no nó AV) negativos, reduzindo o consumo de oxigênio.

Inúmeros ensaios clínicos randomizados demonstraram que esses fármacos diminuem o número de episódios de angina e atenuam a depressão do segmento ST induzida pelo exercício. Os representantes mais utilizados são anlodipino, diltiazem e verapamil. O primeiro tem a propriedade de aumentar de maneira reflexa a frequência cardíaca, já que não há efeito de lentificação da condução do impulso pelo nó AV, efeito que não ocorre com os dois representantes não diidropiridínicos. Outros efeitos adversos possíveis são edema, tontura, cefaleia e constipação. Em pacientes com disfunção sistólica, pode haver precipitação de insuficiência cardíaca. A depressão miocárdica é ligeiramente menor com o diltiazem.

Anlodipino

Genérico. Besilato de anlodipino.
Apresentação. Cpr de 5 e 10 mg.
Nomes comerciais. Amelovas®, Amilopil®, AmLocor®, Amlovasc®, Anlo®, Anlodibal®, Atmos® (associado com 10 ou 20 mg de enalapril), Benicar Anlo® (associado com 20 ou 40 mg de olmesartano) Betalor® (associado com 25 ou 50 mg de atenolol), Caduet® (associado com 10 ou 20 mg de atorvastatina), Cordarex®, Cordipina®, Diovan Anlo® (associado com 80 ou 160 mg de valsartano), Nemodine®, Nicord®, Norvasc®, Pressat®, Roxflan®, Sinergen® (associado com 10 ou 20 mg de enalapril), Tensodin®.
Apresentações. Cpr de 2,5, 5 e 10 mg.
Usos. HAS sistólica do idoso e como alternativa na HAS, isoladamente ou em associação com betabloqueadores e/ou diuréticos, e angina de peito.
Contraindicação. Hipersensibilidade aos componentes da fórmula.
Posologia. Angina: 5-10 mg, VO, diariamente. Em idosos, iniciar com 2,5 mg/dia. Dose máxima: 10 mg/dia.
Modo de administração. VO. Pode ser administrado com ou sem alimentos.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção*: é adequada a partir do TGI. Não é afetada pelos alimentos.
- *Pico plasmático*: 6-12 h.
- *Duração de ação*: 24 h com o tratamento crônico.
- *Biodisponibilidade*: 64-90%.
- *Biotransformação*: metabolismo hepático, formando metabólitos inativos.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: 97%.
- *Meia-vida*: 45 h; prolongada em idosos e IH.
- *Eliminação*: urina (10% inalterada, 60% metabólitos).

Ajuste para função hepática e renal. Usar com cautela em pacientes com IH (iniciar com 2,5 mg/dia). DCE < 15 mL/min: 50% da dose.
Efeitos adversos. Palpitações, hipotensão, taquicardia reflexa, cefaleia, rubor facial, edema de membros inferiores, constipação.
Interações. O anlodipino não possui interações farmacocinéticas clinicamente relevantes com digoxina, cimetidina ou ciclosporina. A interação de efeito positivo com nitratos costuma ser benéfica.

Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação. Não recomendado na lactação.

Comentários

- O anlodipino é um diidropiridínico (DHP) mais recente e de longa ação que apresenta como vantagens, em relação aos DHPs mais antigos, um efeito mais prolongado, suave e não associado com taquicardia reflexa ou com aumento dos níveis de catecolaminas.

Diltiazem

Genérico. Cloridrato de diltiazem.
Apresentações. Cpr de 30 e 60 mg.
Nomes comerciais. Angiolong®, Balcor®, Balcor retard®, Cardizem®, Cardizem CD®, Cardizem SR®, Dilcor®, Diltipress®, Diltizem AP®, Incoril®.
Apresentações. Cpr de 30 e 60 mg; cpr de liberação retardada de 90, 120, 180, 240 e 300 mg.
Usos. HAS; angina de peito, angina vasoespástica; arritmias.
Contraindicações. Doença do nó sinusal, bloqueio AV de 2º ou 3º graus, choque cardiogênico, hipotensão arterial, ICC descompensada, congestão pulmonar, *flutter* e fibrilação atrial em pacientes com síndrome de Wolff-Parkinson-White.
Posologia. Cpr de liberação prolongada: iniciar com 120-180 mg, 1x/dia (dose máxima de 480 mg/dia). Cpr de liberação imediata: iniciar com 30-60 mg, 3-4x/dia (dose usual 180-360 mg/dia).

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção*: 70-80%.
- *Pico plasmático*: 2-4 h.
- *Biodisponibilidade*: oral: 40-60%.
- *Biotransformação*: metabolismo hepático, intenso metabolismo de primeira passagem.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: 77-85%.
- *Meia-vida*: 4-7 h, prolongada na IR.
- *Eliminação*: urina e fezes (na forma de metabólitos).

Ajuste para função hepática e renal. Não é necessário ajuste nessas condições. Não é necessário dose suplementar após a diálise.
Efeitos adversos. Hipotensão, cefaleia, rubor facial, tontura, edema de membros inferiores, constipação, eritema multiforme, hiperplasia gengival, depressão da contratilidade miocárdica, bradicinesia, bloqueio AV.
Interações. Aumenta os níveis plasmáticos de digoxina e ciclosporina. Os bloqueadores H2 aumentam o nível plasmático de diltiazem. O fenobarbital, a rifampicina e a carbamazepina aumentam a depuração do diltiazem.
Gestação e Lactação. Categoria de risco C na gestação. Não recomendado na lactação.

Comentários

- Apresenta menor potencial para diminuir a força de contração cardíaca do que o verapamil.

Verapamil

Genérico. Cloridrato de verapamil.
Apresentações. Cpr de 80, 120 e 240 mg; cpr revestidos de 80 mg.
Farmácia popular. Verapamila (cloridrato).
Apresentação. Cpr de 80 mg.
Nomes comerciais. Cordilat®, Dilacoron®, Vasoton®, Veraval®.
Apresentações. Cpr de liberação prolongada com 80, 120 e 240 mg; amp de 2 mL com 5 mg.
Usos. HAS leve a moderada, angina de peito, arritmias, miocardiopatia hipertrófica.

Contraindicações. Disfunção do nó sinusal, bloqueio AV de 2º ou 3º graus, choque cardiogênico, hipotensão arterial, ICC descompensada, *flutter* e fibrilação atrial em pacientes com síndrome de Wolff-Parkinson-White.

Posologia. Angina: iniciar com 80-120 mg, 3x/dia (dose usual 240-480 mg/dia).

Modo de administração. EV ou VO. Ingerir com alimentos ou leite para minimizar os efeitos gastrintestinais.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção*: é rápida e completa a partir do TGI.
- *Pico de ação*: oral: 1-2 h.
- *Duração de ação*: oral: 6-8 h.
- *Biodisponibilidade*: 20-35%.
- *Biotransformação*: metabolismo hepático, intenso metabolismo de primeira passagem.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: 90%.
- *Meia-vida*: 3-7 h.
- *Eliminação*: urina.

Ajuste para função hepática e renal. Na cirrose, reduzir a dose para 20-50% da dose usual e monitorar o eletrocardiograma (ECG). DCE < 10 mL/min: usar 50-75% da dose normal. Não é necessário dose suplementar após diálise.

Efeitos adversos. Hipotensão, cefaleia, rubor facial, tontura, edema de membros inferiores, constipação, eritema multiforme, hiperplasia gengival, depressão da contratilidade miocárdica, bradicinesia, bloqueio AV.

Interações. Aumenta os níveis plasmáticos de digoxina. Bloqueadores H2, teofilina, prazosina e ciclosporina aumentam o nível plasmático de verapamil. Fenobarbital, rifampicina e carbamazepina aumentam a depuração de verapamil.

Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação. Não recomendado na lactação.

Comentários

- Comparado ao diltiazem, apresenta maior potencial para diminuir a força de contração cardíaca.

NITRATOS

Os nitratos são vasodilatadores com efeito vascular predominantemente venoso. Causam diminuição do retorno venoso e, consequentemente, da pré-carga. Com isso, o consumo de oxigênio pelo miocárdio é reduzido. Além desse efeito venodilatador, têm a propriedade de dilatação da circulação coronariana (principalmente com a nitroglicerina) e de melhora da distribuição do fluxo sanguíneo no coração quando a circulação coronariana está parcialmente interrompida. Essa vasodilatação é importante no controle dos vasoespasmos coronarianos em pacientes com angina de peito.

Os nitratos sublinguais de curta duração exercem ação rápida, praticamente imediata (em 1-3 min. após a sua dissolução). Esse esquema de administração deve ser considerado como profilaxia de angina antes da realização de esforço físico e como tratamento sintomático da crise anginosa. Ressalta-se, no entanto, que, se após a administração de mais de três comprimidos sublinguais, em intervalos de 5 minutos, não houver alívio da dor, o paciente deve buscar atendimento médico, pois provavelmente esteja ocorrendo instabilização da placa aterosclerótica, o que exige intervenção para síndrome coronariana aguda.

O esquema profilático via oral com nitratos de ação prolongada é comumente utilizado nos pacientes com angina refratária ao betabloqueador e/ou antagonista dos canais de cálcio. O uso contínuo de nitratos, no entanto, pode levar à tolerância medicamentosa, que pode ser contornada com a prescrição assimétrica (p. ex., administração às 8, 14 e 20 ho-

ras), garantindo intervalo livre de dose de, no mínimo, 10 a 12 horas ao longo do dia.

Dinitrato de isossorbida

Genérico. Dinitrato de isossorbida.
Apresentações. Cpr de 5 e 10 mg.
Nomes comerciais. Angil®, Isocord®, Isordil®.
Apresentações. Cpr de 5, 10, 20 e 40 mg; cps de liberação prolongada de 40 mg.
Usos. Tratamento e profilaxia da angina de peito; ICC.
Contraindicações. Estenose aórtica, cardiomiopatia hipertrófica, hipotensão arterial.
Posologia. Sublingual – tratamento padrão da dor anginosa: 2,5-10 mg, a cada 5 min. Oral – profilaxia da crise anginosa: 5-40 mg, 4x/dia. Cápsulas de liberação prolongada: dose inicial de 40 mg; geralmente, 40-80 mg, 2-3x/dia, com intervalo livre de medicação de 12 h para evitar a indução de tolerância.
Modo de administração. VO ou SL. Sem informação sobre a relação da ingestão dos comprimidos com os alimentos.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Pico plasmático*: sublingual: 6 min.
- *Biotransformação*: metabolismo de primeira passagem, formando metabólitos que parecem ser responsáveis, ao menos em parte, pela eficácia terapêutica do fármaco.
- *Meia-vida*: dinitrato de isossorbida: 45 min; isossorbida-2-mononitrato e isossorbida-5-mononitrato: 3-6 h.
- *Eliminação*: urina e fezes.

Ajuste para função hepática e renal. Sem informação na IH. Desnecessário na IR.
Efeitos adversos. Cefaleia, vertigens, astenia, hipotensão ortostática, taquicardia, síncope e palpitações.
Interações. O sildenafil, o tadalafil e o vardenafil potencializam os efeitos hipotensivos. Os níveis do dinitrato de isossorbida podem ser aumentados com antifúngicos azólicos, claritromicina, diclofenaco, doxiciclina, eritromicina, isoniazida, nefazodona, nicardipina, propofol, inibidores de protease, quinidina, telitromicina e verapamil; e podem ser diminuídos por carbamazepina, nevirapina, fenobarbital, fenitoína e rifamicina.
Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação. Indefinido na lactação.

Comentários

- Caso a dor persista após o uso de três comprimidos em um intervalo de 15 min, deve-se procurar atendimento de urgência.

Mononitrato de isossorbida

Genérico. Mononitrato de isossorbida.
Apresentações. Cpr de 20 e 40 mg.
Farmácia popular. Mononitrato de isossorbida.
Apresentação. Cpr de 20 mg.
Nomes comerciais. Cincordil®, Coronar®, Monocordil®, Vasclin® (associado com aspirina 100 mg), Vexell®.
Apresentações. Cpr de 20 e 40 mg; cpr de uso sublingual com 5 mg; cps de 50 mg de liberação prolongada; amp de 1 mL com 10 mg.
Uso. Profilaxia da angina de peito.
Contraindicações. Estenose aórtica, cardiomiopatia hipertrófica, hipotensão arterial.
Posologia. Sublingual: 20-120 mg/dia, 2-3x/dia, em horários variados. Recomenda-se que o aumento na dosagem seja progressivo. Oral: 40 mg, 2x/dia, sendo a primeira dose ao acordar, e a segunda 7 h após.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção*: é quase completa.

- *Início de ação*: 30-60 min.
- *Biotransformação*: metabolismo hepático; não sofre metabolismo de primeira passagem.
- *Meia-vida*: ~4 h; maior que a do dinitrato de isossorbida.
- *Eliminação:* urina e fezes.

Ajuste para função hepática e renal. Desnecessário na IH e/ou na IR.
Efeitos adversos. Cefaleia, vertigens, astenia, hipotensão ortostática, taquicardia.
Interações. O sildenafil, o tadalafil e o vardenafil potencializam os efeitos hipotensivos. Os níveis do mononitrato de isossorbida podem ser aumentados com antifúngicos azólicos, claritromicina, diclofenaco, doxiciclina, eritromicina, isoniazida, nefazodona, nicardipina, propofol, inibidores de protease, quinidina, telitromicina e verapamil.
Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação. Indefinido na lactação.

Comentários

- Devido aos seus aspectos farmacocinéticos, o mononitrato de isossorbida é preferido na profilaxia da crise anginosa quando a administração escolhida é a oral.

Nitroglicerina

Nomes comerciais e apresentações. Nitroderm® (sistemas TTS de 10 mg), Tridil® (amp de 5 mL com 25 mg; amp de 10 mL com 50 mg).
Usos. ICC (EV), tratamento da fase aguda da angina (EV), IAM (EV), profilaxia da dor anginosa (transdérmica).
Contraindicações. Estenose aórtica, cardiomiopatia hipertrófica, anemia severa, pressão intracraniana aumentada.
Posologia. 5 μg/min. Aumentar 5 μg/min a cada 5-10 min. Se não houver resposta até 20 μg/min, aumentar 10 μg/min, até obter o efeito desejado, em intervalos de 3-5 minutos (dose máxima: 200 μg/min).
Modo de administração. Diluição de 10 mL/50 mg de nitroglicerina em 240 mL de soro glicosado (SG) 5% ou soro fisiológico (SF) e administrar EV.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção:* sublingual: 1-3 min. Tópico: 15-60 min.
- *Pico de ação*: sublingual: 4-8 min. Tópico: 30-120 min.
- *Duração de ação*: sublingual: 30-60 min. Tópico: 2-12 h.
- *Biotransformação*: metabolismo de primeira passagem extenso.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: 60%.
- *Meia-vida*: 1-4 min.
- *Eliminação*: urina (na forma de metabólitos inativos).

Ajuste para função hepática e renal. Sem informação na IH. Desnecessário na IR. Não é necessária dose suplementar após a diálise.
Efeitos adversos. Cefaleia, síncope, taquicardia reflexa, hipotensão, náuseas, vômitos, reações alérgicas. Raramente, bradicardia paradoxal e assistolia.
Interações. O sildenafil, o tadalafil e o vardenafil potencializam os efeitos hipotensivos. A nitroglicerina pode antagonizar o efeito anticoagulante da heparina. Evitar o uso concomitante com os derivados do ergot.
Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação. Usar com cautela na lactação.

Comentários

- O uso profilático é indicado antes de atividades físicas que poderiam precipitar uma crise anginosa.

- A nitroglicerina EV é o fármaco de escolha no tratamento da crise anginosa.

Propatilnitrato

Nome comercial. Sustrate®.
Apresentação. Cpr de 10 mg.
Uso. Angina de peito.
Contraindicações. Usar com cautela em pacientes com anemia severa, pressão intraocular ou intracraniana elevada.
Posologia. Na crise anginosa: 10 mg, sublingual. Profilaxia: 15-30 mg/dia, VO.
Modo de administração. VO ou sublingual. Sem informação sobre a relação da administração com alimentos.
Parâmetros farmacocinéticos. Sem informação na literatura consultada.
Efeitos adversos. Rubor, tontura, taquicardia, cefaleia. Doses altas podem ocasionar vômitos, inquietação, hipotensão, síncope, cianose e metemoglobinemia.
Interações. Não disponível na literatura consultada.
Gestação e lactação. Não disponível na literatura consultada.

Comentários

- A ingestão com bebidas alcoólicas pode acentuar alguns dos seus efeitos.

NOVOS ANTIANGINOSOS

Vários medicamentos estão sendo avaliados para o uso em pacientes com angina refratária à combinação das terapias expostas. Entre eles, estão os inibidores da oxidação de ácidos graxos (como ranolazina e trimetazidina) e os ativadores dos canais de potássio (nicorandil). Por meio de novos mecanimos de ação potencialmente cardioprotetores, se poderá ampliar o arsenal terapêutico para o controle da angina de peito.

REFERÊNCIAS

Ashrafian H, Violaris AG. Beta-blocker therapy of cardiovascular diseases in patients with bronchial asthma or COPD: the pro viewpoint. Prim Car Resp J. 2005;14(5):236-41.

Chen J, Radford MJ, Wang Y, Marciniak TA, Krumholz HM. Effectiveness of beta-blocker therapy after acute myocardial infarction in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma. J Am Coll Cardiol. 2001;37(7):1950-6.

Gibbons RJ, Chatterjee K, Daley J, Douglas JS, Fihn SD, Gardin JM, et al. ACC/AHA/ACP-ASIM guidelines for the management of patients with chronic stable angina: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 1999;33(7):2092-197.

Lacy CF, Armstrong LL, Goldman MP, Lance LL. Drug information handbook international. 17th ed. Ohio: Lexi-Comp; 2008-2009.

Opie LH, Gersh BJ. Drugs for the heart. 6th ed. Philadelphia: Elsevier-Saunders; 2005.

Reiter M. Cardiovascular drug class specificity: beta-blockers. Prog Cardiovasc Dis. 2004;47(1):11-33.

Rosito GA, Kuchenbecker R, Berwanger O, Barros E. (Org.). Terapêutica cardiovascular: das evidências para a prática clínica. Porto Alegre: Artmed; 2007.

Shavelle DM. Long term medical treatment of stable coronary disease. Heart 2007;93(11):1473-7.

Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diretriz de doença coronariana crônica. Arq Bras Cardiol. 2004;83(Ii):7-40.

14 ANTIARRÍTMICOS

Leandro Ioschpe Zimerman

A classificação dos medicamentos empregados no tratamento das arritmias proposta por Vaughan-Williams é a mais utilizada e é orientada com ênfase nas propriedades eletrofisiológicas desses medicamentos. A seguir, serão descritas as classes farmacológicas antiarrítmicas:

- *Classe I* – Estão incluídas as substâncias que bloqueiam os *canais de sódio*. O grupo IA – representado por disopiramida, procainamida e quinidina –, além de seu efeito na fase 0, é capaz de prolongar a condução e a repolarização (fases 1 a 3). O grupo IB, que inclui fenitoína, lidocaína e mexiletina, é capaz de prolongar a repolarização. No grupo IC, há efeitos apenas na condução do potencial de ação. Nesse último grupo, está a propafenona.
- *Classe II* – Compreende os betabloqueadores. O antagonismo na estimulação simpática determina cronotropismo negativo por diminuição da taxa de despolarização espontânea de marcapassos ectópicos, lentificação da condução do impulso nos átrios e no nó atrioventricular (AV) e aumento do período refratário funcional do nó AV. O atenolol, o metoprolol e o propranolol agem por meio desse mecanismo. O sotalol tem ação adicional – sobre os canais de potássio, inibindo a corrente iônica retificadora de potássio –, o que reforça os efeitos betabloqueadores sobre a automaticidade e a velocidade de condução do impulso elétrico.
- *Classe III* – São os fármacos inibidores da repolarização; no Brasil, disponível apenas a amiodarona. Agem por meio do bloqueio dos canais de potássio, responsáveis pela principal corrente iônica repolarizante, prolongando demasiadamente a repolarização e, como consequência, o período refratário.
- *Classe IV* – O verapamil e o diltiazem, bloqueadores dos canais de cálcio nas fibras possuidoras de potencial lento, constituem a última classe. Seus efeitos se manifestam na despolarização e na condução do estímulo.

De acordo com essa classificação, a adenosina e os glicosídeos cardíacos não estão incluídos em nenhuma classe. A primeira substância é um nucleotídeo endógeno, que ativa a corrente de potássio para o meio externo, explicando a hiperpolarização das células nodais sinusais e o atraso na condução ainda maior pelo nó AV. As outras substâncias, a digoxina e o deslanosídeo, aumentam o tônus parassimpático vagal e reduzem a velocidade de condução no nó AV, além de causarem outros efeitos complexos.

Adenosina

Nome comercial. Adenocard®.
Apresentação. Amp de 2 mL com 3 mg/mL.
Usos. Término de reentrada nodal AV, reentrada AV e término de raros casos de taquicardia ventricular e atrial em pacientes normais sob outros aspectos cardíacos. A adenosina, junto com o verapamil EV, é a terapia de escolha para taquicardia supraventricular paroxística.
Contraindicações. Asma brônquica, bloqueio AV de 2º ou 3º graus, disfunção do nó sinusal, paciente com transplante cardíaco.
Posologia. Ataque: 6 mg, em *bolus* EV. Se a resposta não for adequada, uma dose de 12 mg pode ser administrada 1-2 minutos após a primeira dose.
Modo de administração. Administrar apenas *bolus* EV durante 1-2 segundos em veia periférica.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Início de ação*: é rápido.
- *Duração de ação*: muito breve.
- *Biotransformação*: metabolismo nos tecidos e células sanguíneas.
- *Meia-vida*: < 10 segundos.

Ajuste para função hepática e renal. Desnecessário ajuste nessas duas condições.
Efeitos adversos. Rubor facial, palpitações, vertigem, parestesias, dor torácica, dispneia, bloqueio AV e assistolia transitórios, fibrilação atrial.
Interações. O efeito da adenosina é potencializado em pacientes usando dipiridamol. A carbamazepina aumenta o risco de bloqueio cardíaco. O uso de metilxantinas (p. ex., teofilina) requer uma dose superior de adenosina para que esta produza efeitos antiarrítmicos.
Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação. Indefinida na lactação.

Comentários

- A maior vantagem da terapia com adenosina é o curto período em que ocorrem os efeitos adversos, já que o fármaco apresenta meia-vida reduzida.

Amiodarona

Genérico. Cloridrato de amiodarona.
Apresentação. Cpr de 100 e 200 mg.
Farmácia popular. Amiodarona.
Apresentação. Cpr de 200 mg.
Nomes comerciais. Amiobal®, Amioron®, Amirona®, Ancoron®, Atlasil®, Cor mio®, Miocor®, Miocoron®, Miodaron®, Miodon®.
Apresentações. Cpr de 100 e 200 mg; gts 200 mg/mL com 30 mL; amp de 3 mL com 150 mg.
Usos. Taquicardia atrial, *flutter* atrial, fibrilação atrial, reentrada nodal AV e reentrada AV, taquicardia e fibrilação ventricular.
Contraindicações. Bloqueio sinoatrial ou AV, bradicardia grave, choque cardiogênico, hipotensão, disfunção tireoidiana e pulmonar, hipersensibilidade ao iodo.

Posologia

- Oral:
  - Ataque: 800-1.600 mg/dia, por 2-3 semanas.
  - Manutenção: 200-400 mg/dia, a cada 24 h.
- EV:
  - Ataque: 5-10 mg/kg (15 mg/min por 10 min).
  - Manutenção: 1 mg/min, por 6 h; 0,5 mg/min após.

Modo de administração. Na administração VO, usar durante ou após as refeições; se doses elevadas forem administradas,

dividir a dose diária em duas tomadas. Sugestão para solução: diluir 1 amp em 47 mL de soluto. Compatibilidade: soro glicosado (SG) 5%, soro fisiológico (SF) 0,9%. Estabilidade variável (consultar referências específicas).

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção*: variável, lenta e incompleta a partir do TGI.
- *Pico plasmático*: 3-7 h.
- *Início de ação*: oral: 2 dias-3 semanas.
- *Pico de ação*: 1 semana-5 meses.
- *Biodisponibilidade*: oral: ~50%.
- *Biotransformação*: metabolismo hepático, formando metabólitos ativos; possível circulação êntero-hepática.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: 96%.
- *Meia-vida*: 40-55 dias.
- *Eliminação*: fezes, urina (< 1% como droga inalterada).

Ajuste para função hepática e renal. O ajuste da dose provavelmente é necessário na insuficiência hepática (IH) grave, mas não há recomendações específicas. O ajuste da dose é desnecessário na insuficiência renal (IR).

Efeitos adversos. Toxicidade pulmonar, hipertireoidismo, hipotireoidismo, hepatite, microdepósitos corneanos, fotossensibilidade e descoloração azul-acinzentada da pele exposta ao sol, náuseas, tremores, pró-arritmia (raro).

Interações. A amiodarona aumenta o nível plasmático de digoxina, clonazepam, ciclosporina, metoprolol, fenitoína, procainamida, propranolol, quinidina, antidepressivos tricíclicos. Há aumento dos efeitos dos anticoagulantes cumarínicos. O uso com diltiazem, verapamil, digoxina, betabloqueadores e outros fármacos retardam a condução no nó AV, o que pode causar bloqueio cardíaco. O uso concomitante de fenitoína pode levar à hipotensão e bradicardia. Amprenavir, cimetidina, nelfinavir e ritonavir aumentam os níveis de amiodarona. A rifampicina, a carbamazepina, o fenobarbital e a fenitoína podem reduzir os seus níveis plasmáticos por serem indutores das enzimas que metabolizam a amiodarona.

Gestação e lactação. Categoria de risco D na gestação. Contraindicada na lactação.

Comentários

- Somente deve ser iniciada após monitoração das funções tireoidiana, pulmonar, hepática e ocular.
- A atividade antiarrítmica perdura por 40-55 dias após a suspensão do tratamento.

Atenolol

Genérico. Atenolol; Atenolol + clortalidona.

Apresentações. Atenolol: cpr ou cps de 25, 50 e 100 mg; clortalidona: cpr de 12,5 ou 25 mg.

Farmácia popular. Atenolol.

Apresentação. Cpr de 25 mg.

Nomes comerciais. Ablok plus® (associado com clortalidona 12,5 e 25 mg), Ablok®, Angipress®, Angipress CD® (associado com clortalidona 12,5 e 25 mg), Angitens®, Atenobal®, Atenol®, Atenopress®, Atenorese® (associado com clortalidona 12,5 e 25 mg), Atenorm®, Betacard plus® (associado com clortalidona 12,5 e 25 mg), Betalor® (associado com 5 mg de anlodipino), Nifelat® (associado com 10 ou 20 mg de nifedipina), Plenacor®.

Apresentações. Cpr de 25, 50 e 100 mg.

Usos. Reentrada nodal AV, reentrada AV, taquicardia sinusal inapropriada, síndrome do QT longo adrenérgico-dependente, taquicardia ventricular induzida pelo exercício, diminuição de resposta ventricular em fibrilação e *flutter* atrial, pós-IAM (infarto agudo do miocárdio), síncope vasovagal.

Contraindicações. Doença do nó sinusal, bloqueio AV de 2º ou 3º graus, choque cardiogênico, hipotensão, acidose meta-

bólica, distúrbio arterial periférico grave, insuficiência cardíaca congestiva (ICC) descompensada, asma brônquica, doença broncopulmonar obstrutiva crônica, *flutter* e fibrilação atrial em pacientes com síndrome de Wolff-Parkinson-White.
Posologia. 50-200 mg/dia, VO.
Modo de administração. VO. Os cpr podem ser ingeridos com ou sem alimentos, mas a sua concentração sérica pode estar reduzida se administrado com alimentos.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção*: incompleta a partir do TGI.
- *Início de ação*: oral: 2-4 h.
- *Duração de ação*: 12-24 h.
- *Biodisponibilidade*: ~50%.
- *Biotransformação*: metabolismo hepático.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: 3-15%.
- *Meia-vida*: 6-9 h; 15-35 h na doença renal terminal.
- *Eliminação*: fezes, urina (40% como droga inalterada).

Ajuste para função hepática e renal. Sem informação na IH. DCE 35-15 mL/min: 50 mg/dia ou 100 mg/dias alternados; DCE < 15 mL/min: 25 mg/dia ou 50 mg/dias alternados.
Efeitos adversos. Broncoespasmo, bradicardia, bloqueios AV, depressão miocárdica, vasoconstrição periférica e fenômeno de Raynaud, insônia, pesadelos, depressão psíquica, astenia, impotência, intolerância à glicose, hipertrigliceridemia, redução do colesterol HDL-c, hipertensão arterial sistêmica (HAS) rebote.
Interações. Anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) em geral reduzem seu efeito anti-hipertensivo. Anticoncepcionais orais e inibidores da monoaminoxidase (IMAOs) promovem o seu acúmulo. Associadas ao dipiridamol, à quinidina ou à amiodarona podem causar ou piorar a bradicardia. Atenção para a administração simultânea com digoxina, verapamil e diltiazem, pois é maior o risco de depressão da atividade do nó sinusal e AV. Aumenta a eliminação de fármacos com metabolismo hepático. Pode prolongar a hipoglicemia induzida por insulina ou antidiabéticos orais.
Gestação e lactação. Categoria de risco D na gestação. Usar com cautela na lactação. Avaliar risco/benefício.

Comentários

- Em geral, as doses antiarrítmicas são menores do que as doses antianginosas e anti-hipertensivas.

Deslanosídeo

Nome comercial. Cedilanide®.
Apresentações. Amp de 2 mL com 0,2 mg/mL.
Usos. Taquicardia supraventricular paroxística; ICC aguda e crônica, principalmente as associadas com fibrilação ou *flutter* supraventricular e aumento da frequência cardíaca.
Contraindicações. Bloqueios AV de 2º e 3º graus, parada sinusal, bradicardia sinusal.

Posologia

Adultos

- Digitalização rápida (24 h) em casos de urgência: 0,8-1,6 mg, EV ou IM, em 1-4 doses fracionadas.
- Digitalização lenta (3-5 dias): 0,6-0,8 mg/dia, EV ou IM, podendo ser fracionada.
- Terapia de manutenção: 0,2-0,6 mg/dia, EV ou IM. Dose máxima de 2 mg/dia.

Modo de administração. IM ou EV.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção*: 60-75%.
- *Início de ação*: 5-30 min após injeção EV.

- *Pico de ação*: 2-4 h.
- *Biotransformação*: um dos principais metabólitos é a digoxina.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: 25%.
- *Meia-vida*: 40 h.

Ajuste para função hepática e renal. Reduzir a dose na IR e na IH.

Efeitos adversos. Anorexia, náuseas, vômito, fraqueza, cefaleia, apatia e diarreia. Em raras ocasiões (especialmente em pacientes arterioscleróticos idosos): confusão, desorientação, afasia, distúrbios visuais, sudorese fria, convulsões e síncope. Pode ocorrer bradicardia acentuada.

Interações. Cálcio, lítio e simpaticomiméticos podem aumentar o risco de arritmias cardíacas. Podem aumentar a concentração do deslanosídeo: quinidina, antagonistas do cálcio (especialmente o verapamil), amiodarona, espironolactona e triantereno. A eritromicina e a tetraciclina podem aumentar indiretamente a concentração sérica, alterando a flora intestinal e, dessa forma, interferindo no metabolismo do medicamento. Diuréticos depletores de potássio, corticosteroides e anfotericina B podem contribuir para a intoxicação digitálica ao predispor à hipopotassemia.

Gestação e lactação. Não usar na gestação e na lactação.

Comentários

- A posologia também deve ser reduzida na insuficiência coronariana, hepática e em idosos. O ajuste da posologia deve ser feito por meio da determinação dos níveis séricos da digoxina (1 e 2 ng/dL).

Digoxina

Genérico. Digoxina.

Apresentações. Cpr com 0,25 mg; elixir pediátrico 0,05 mg/mL com 60 mL.

Farmácia popular. Digoxina.

Apresentação. Cpr de 0,25 mg.

Nomes comerciais. Digobal®, Digoxina®.

Apresentações. Cpr com 0,125 e 0,25 mg.

Usos. Prevenção de reentrada nodal AV e reentrada AV; diminuição de resposta ventricular em fibrilação e *flutter* atrial.

Contraindicações. Bradicardia importante, bloqueio AV de 2º ou 3º graus, hipocalemia.

Posologia

- Ataque: 0,5-1 mg (até 1,5 mg nas primeiras 24 h).
- Manutenção: 0,125-0,375 mg/dia.
- Ajuste pelo nível sérico, em que se procura mantê-lo entre 1-2 ng/dL.

Modo de administração. VO, a presença de alimentos pode retardar mas não alterar a taxa de absorção da digoxina.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Pico plasmático*: oral: ~1 h.
- *Início de ação*: oral: 1-2 h.
- *Pico de ação*: oral: 2-8 h.
- *Duração de ação*: 3-4 dias.
- *Biodisponibilidade*: oral: 70-80%.
- *Biotransformação*: metabolismo no estômago e no intestino, formando metabólitos que podem contribuir para os efeitos terapêuticos e tóxicos da digoxina. Na ICC o metabolismo está reduzido.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: 30%; na uremia, a digoxina é deslocada dos seus sítios de ligação às proteínas plasmáticas.
- *Meia-vida*: 38-48 h.
- *Eliminação*: urina (50-70% como droga inalterada). Trinta por cento são excretados por vias não renais (intestino e metabolismo hepático).

Ajuste para função hepática e renal. Usar com cautela na IH.

- DCE 50-40 mL/min:
  - Ataque: 75% da dose; manutenção: 0,125 mg/dia;

- DCE 40-10 mL/min:
  - Ataque: 75-50% da dose; manutenção: 0,125 mg/dia;
- DCE < 10 mL/min:
  - Ataque: 50% da dose; manutenção: 0,125 mg, 2-4x/semana.

Efeitos adversos. Gastrintestinais (anorexia, náuseas, vômitos, diarreia), neurológicos (mal-estar, fadiga, confusão, vertigem, xantopsia), cardiológicos (palpitações, arritmias, síncope), sanguíneos (nível sérico de digoxina elevado; pode estar normal quando o potássio estiver baixo e causar toxicidade). Toxicidade por digitálico: anorexia, náuseas, vômitos, cefaleia, visão amarelo-esverdeada, bradiarritmias e taquiarritmias.

Interações. Amiodarona, ciclosporina, itraconazol, indometacina, tetraciclinas, eritromicina, claritromicina, quinidina, propiltiouracil, nitrendipino, diltiazem, verapamil e espironolactona aumentam os níveis séricos de digoxina. O carvedilol inibe o metabolismo da digoxina, aumentando o risco de toxicidade. A succinilcolina tem sido implicada no aumento do risco de arritmias. Levotiroxina, metoclopramida, colestiramina e penicilamina diminuem os efeitos da digoxina.

Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação. Usar com cuidado na lactação.

Comentários

- Monitorar magnésio, ureia e creatinina.
- Hipocalemia, hipercalcemia e hipomagnesemia predispõem à toxicidade da digoxina.

Diltiazem

Genérico. Cloridrato de diltiazem.

Apresentações. Cpr de 30 e 60 mg.

Nomes comerciais. Angiolong®, Balcor®, Balcor retard®, Cardizem®, Cardizem CD®, Cardizem SR®, Dilcor®, Diltipress®, Diltizem AP®, Incoril®.

Apresentações. Cpr de 30 e 60 mg; cpr de liberação retardada de 90, 120, 180, 240 e 300 mg.

Usos. Reentrada sinoatrial, taquicardia sinusal inapropriada, reentrada nodal AV, reentrada AV; diminui a resposta ventricular em pacientes com fibrilação e *flutter* atrial.

Contraindicações. Disfunção do nó sinusal, bloqueio AV de 2º ou 3º graus, choque cardiogênico, hipotensão arterial, ICC descompensada, *flutter* e fibrilação atrial em pacientes com síndrome de Wolff-Parkinson-White.

Posologia. Ataque de 0,25 mg/kg, EV; manutenção de 10 mg/h, EV, contínuo, ou 180-360 mg, VO, ao dia.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção*: 70-80%.
- *Pico plasmático*: 2-4 h.
- *Biodisponibilidade*: oral: 40-60%.
- *Biotransformação*: metabolismo hepático de primeira passagem.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: 77-85%.
- *Meia-vida*: 4-7 h, prolongada na IR.
- *Eliminação*: urina e fezes (na forma de metabólitos).

Ajuste para função hepática e renal. Não é necessário ajuste nessas condições. Não é necessário dose suplementar após a diálise.

Efeitos adversos. Hipotensão, cefaleia, rubor facial, tontura, edema de membros inferiores, constipação, eritema multiforme, hiperplasia gengival, depressão da contratilidade miocárdica, bradicinesia, bloqueio AV.

Interações. O uso com amiodarona, betabloqueadores ou digoxina aumenta o risco de bradicardia. Aumenta os níveis plasmáticos de digoxina, ciclosporina, bloqueadores dos canais de cálcio, derivados do ergot, sildenafil, tacrolimus e venlafaxina. O nível de diltiazem pode

estar aumentado com o uso de inibidores da protease e de antifúngicos azólicos. Fenobarbital, fenitoína, rifampicina e carbamazepina aumentam a depuração do diltiazem.

Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação. Não recomendado na lactação.

Comentários

- Apresenta menor potencial para diminuir a força de contração cardíaca do que o verapamil.
- Usar com cautela na IR e na IH.

Fenitoína

Genérico. Fenitoína sódica.

Apresentações. Cpr de 100 mg; amp de 5 mL com 50 mg/mL.

Farmácia popular. Fenitoína.

Apresentação. Cpr de 100 mg.

Nomes comerciais. Epelin®, Hidantal®, Unifenitoin®.

Apresentações. Cps ou cpr de 100 mg; amp de 5 mL com 50 mg/mL.

Usos. Arritmias causadas por toxicidade por digitálicos.

Contraindicações. Bloqueio AV de 2º ou 3º graus, doença do nó sinusal.

Posologia. Ataque: 1 g, VO, em 24 h; ou 100 mg, de 5/5 min, EV, até 1g. Manutenção: 200-600 mg/dia, VO.

Modo de administração. VO ou EV. Administrar comprimidos sem os alimentos.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção*: oral: lenta e variável a partir do TGI.
- *Início de ação*: EV: ~0,5-1 h.
- *Biodisponibilidade*: 70-99%.
- *Biotransformação*: há grande variabilidade individual na depuração, mas predomina a hepática.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: 90-95% em adultos.
- *Meia-vida*: oral: 22 h.
- *Eliminação*: urina (< 5% como droga inalterada).

Ajuste para função hepática e renal. Usar com cautela.

Efeitos adversos. Náuseas, *rash* cutâneo, discrasias sanguíneas, síndrome lúpica, neuropatia periférica, síndrome de Stevens-Johnson, hirsutismo, osteomalacia, hiperplasia gengival, hiperglicemia, linfadenopatia, nistagmo, ataxia.

Interações. A lista de interações da fenitoína é extensa. Os seus efeitos sedativos podem ser potencializados com outros depressores do sistema nervoso central – SNC (opioides, barbitúricos, antidepressivos e benzodiazepínicos). O cloranfenicol e as sulfonamidas aumentam a toxicidade da fenitoína. O uso com tetraciclina aumenta o risco de hepatotoxicidade. A administração de cetoconazol com fenitoína altera o metabolismo de um ou ambos os fármacos. Os salicilatos e o ácido valproico podem aumentar a taxa de fenitoína livre. Antifúngicos azólicos, ticlopidina, omeprazol, sulfonamidas e genfibrozila aumentam o seu nível sérico. A toxicidade do lítio pode ser exacerbada. O metabolismo dos anticoncepcionais hormonais é aumentado, e a eficácia contraceptiva pode ser reduzida em função disso. A fenitoína também pode reduzir o nível sérico de carbamazepina, amiodarona, bupropiona, benzodiazepínicos, bloqueadores dos canais de cálcio, claritromicina, doxiciclina, clozapina, ciclosporina, citalopram, sertralina, venlafaxina, fluoxetina, mirtazapina, nefazodona, varfarina, inibidores da protease e inibidores da bomba de prótons. Os efeitos da levodopa podem ser inibidos. Evitar o consumo de álcool.

Gestação e lactação. Categoria de risco D na gestação. Evitar o uso na lactação.

Comentários

- Administrar com cautela em pacientes com discrasias sanguíneas, doença

cardiovascular, diabete melito (DM), função hepática, renal ou tireoidiana prejudicadas.

Lidocaína

Genérico. Lidocaína.
Apresentações. Amp de 20 mg/mL com 20 mL.
Nomes comerciais. Lidojet®, Lidoston®.
Apresentações. Amp de 20 mg/mL com 20 mL.
Usos. Taquicardia e fibrilação ventricular.
Contraindicações. Presença de ritmo de escape ventricular, doença severa do sistema His-Purkinje.
Posologia. Ataque: 1 mg/kg, EV; repetir *bolus* 0,5 mg/kg a cada 8-10 min até 3 mg/kg; ou 3 mg/kg via endotraqueal com lidocaína 4%; manutenção: 2-4 mg/min, EV.
Modo de administração. A taxa de infusão deve ser de 2 g/250 mL SG 5%.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Início de ação*: 40-90 segundos após *bolus* EV.
- *Duração de ação*: 10-20 min.
- *Biotransformação*: metabolismo hepático, formando metabólitos ativos.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: 60-80%.
- *Meia-vida*: 1,5- 4 h.
- *Eliminação*: urina (10% na forma ativa). O restante sofre biotransformação, gerando metabólitos mais tóxicos.

Ajuste para função hepática e renal. Reduzir a dose em 50% na hepatite aguda e na cirrose. Na IR, o ajuste é desnecessário. Não é dialisado, não é necessário dose suplementar após diálise.
Efeitos adversos. Toxicidade de SNC (parestesias, tremor, confusão, fala arrastada, convulsão). Bradicardia, hipotensão, bloqueio cardíaco, arritmias.
Interações. Os betabloqueadores, os inibidores da protease, os antifúngicos azólicos, a clorpromazina, a claritromicina, o diclofenaco, a fluoxetina, a isoniazida, a paroxetina, a amiodarona e a cimetidina diminuem a depuração da lidocaína, aumentando seu nível sérico. A lidocaína aumenta o nível sérico de aminofilina, anfetaminas, antidepressivos tricíclicos, alguns betabloqueadores e benzodiazepínicos, bloqueadores dos canais de cálcio, derivados do ergot, ciclosporina, fluoxetina, nefazodona, venlafaxina, paroxetina, ritonavir, sildenafil, teofilina, risperidona. Os níveis de lidocaína podem ser reduzidos pelo fenobarbital, fenitoína e rifampicina.
Gestação e lactação. Categoria de risco B na gestação; alguns especialistas indicam risco C. Usar com cuidado na lactação.

Comentários

- As doses devem ser diminuídas em casos de ICC, de choque cardiogênico e de doença hepática, pois a depuração da lidocaína é dependente do fluxo sanguíneo hepático.

Metoprolol

Genérico. Tartarato de metoprolol.
Apresentação. Cpr revestidos de 100 mg.
Nomes comerciais e apresentações. Lopressor® (cpr de 100 mg), Seloken® (cpr de 100 mg; seringas com 5 mg), Selozok® (succinato de metoprolol – cpr de 25, 50 e 100 mg).
Usos. Reentrada nodal AV, reentrada AV, taquicardia sinusal inapropriada, síndrome do QT longo adrenérgico-dependente, taquicardia ventricular induzida pelo exercício, diminuição de resposta ventricular em fibrilação e *flutter* atrial, pós-IAM, síncope vasovagal.
Contraindicações. Doença do nó sinusal, bloqueio AV de 2º ou 3º graus, choque cardiogênico, hipotensão, acidose metabólica, distúrbio arterial periférico grave, feocromocitoma não tratado, ICC descompensada, asma brônquica, doença broncopulmo-

nar obstrutiva crônica, *flutter* e fibrilação atrial em pacientes com síndrome de Wolff-Parkinson-White. A segurança e a eficácia em crianças não foram estabelecidas.

Posologia. Ataque: 5 mg, EV; pode repetir 2x (máximo 15 mg); manutenção: 100-200 mg/dia, VO.

Modo de administração. VO. Os cpr de pronta liberação devem ser administrados com os alimentos; os cpr de liberação prolongada podem ser ingeridos com ou sem alimentos. A formulação parenteral é para uso EV.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção*: é quase completa (95%).
- *Duração de ação*: 10-20 h.
- *Biodisponibilidade*: ~40%.
- *Biotransformação*: metabolismo de primeira passagem.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: 8%.
- *Meia-vida*: 3-4 h; 2,5-4,5 h na doença renal terminal.
- *Eliminação*: urina (3-10% inalterada).

Ajuste para função hepática e renal. A redução da dose pode ser necessária na IH, mas não há orientações específicas. Não é necessário ajuste na IR.

Efeitos adversos. Broncoespasmo, bradicardia, bloqueios AV, depressão miocárdica, vasoconstrição periférica e fenômeno de Raynaud, insônia, pesadelos, depressão psíquica, astenia, impotência, intolerância à glicose, hipertrigliceridemia, redução do colesterol HDL-c, HAS rebote.

Interações. AINEs em geral reduzem seu efeito anti-hipertensivo. Anticoncepcionais orais e IMAOs promovem o seu acúmulo. Associadas ao dipiridamol, à quinidina ou à amiodarona podem causar ou piorar a bradicardia. Atenção para a administração simultânea com verapamil e diltiazem, pois é maior o risco de depressão da atividade do nó sinusal e AV. Aumenta a eliminação de fármacos com metabolismo hepático. Pode prolongar a hipoglicemia induzida por insulina ou antidiabéticos orais. A cimetidina diminui a depuração hepática do metoprolol.

Gestação e lactação. Categoria de risco C/D (no 2º e 3º trimestres segundo especialistas) na gestação. Usar com cautela na lactação.

Comentários

- Em geral, as doses antiarrítmicas são menores do que as doses antianginosas e anti-hipertensivas.

Mexiletina

Nome comercial. Mexitil®.

Apresentações. Cps de 100 e 200 mg.

Usos. Taquicardia e fibrilação ventricular.

Contraindicações. Disfunção grave de nó sinusal e sistema His-Purkinje, intervalo QTc prolongado, choque cardiogênico.

Posologia. Ataque: 400 mg, em 24 h; manutenção: 450-1.200 mg/dia, a cada 8 h.

Modo de administração. VO, ingerir junto às refeições.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Pico plasmático*: 2-3 h.
- *Biodisponibilidade*: oral: 90-100%.
- *Biotransformação*: metabolismo hepático.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: 50-70%.
- *Meia-vida*: 9-15 h; prolongada na IH e IC.
- *Eliminação*: urina (10-15% como droga inalterada); acidificação urinária aumenta a sua eliminação.

Ajuste para função hepática e renal. Na IH, reduzir a dose para 20-30% da dose usual. Na IR, DCE < 10 mL/min: 75% da dose.

Efeitos adversos. Náuseas, vômitos, tremor, tontura, visão borrada, diminuição de memória, alteração de personalidade, diplopia e pró-arritmia.

Interações. A mexiletina pode aumentar os níveis de aminofilina, teofilina, fluvoxamina, mirtazapina, ropinirol. Os efeitos da mexiletina podem estar aumentados com a clorpromazina, ciprofloxacino, fluoxetina, fluvoxamina, cetoconazol, miconazol, norfloxacino, ofloxacina, paroxetina, pergolida, quinidina, ritonavir, ropinirol. Carbamazepina, fenitoína, fenobarbital e rifampicina podem diminuir os níveis de mexiletina.
Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação. Compatível na lactação.

Comentários

- As doses devem ser reduzidas em pacientes com ICC e IH graves.

Propafenona

Nome comercial. Ritmonorm®.
Apresentações. Cpr revestidos de 300 mg; amp de 20 mL com 70 mg.
Usos. Taquicardia sinusal inapropriada, taquicardia atrial, *flutter* atrial, fibrilação atrial, reentrada nodal AV, reentrada AV, taquicardia e fibrilação ventricular.
Contraindicações. ICC, choque cardiogênico, disfunção do nó sinusal, bloqueio AV de 2º ou 3º graus, asma brônquica, doença broncopulmonar obstrutiva crônica, intervalo QTc prolongado.

Posologia

- Oral: 450-900 mg/dia, a cada 8 h.
- EV:
  - Ataque: 150 mg.
  - Manutenção: 2 mg/min.

Modo de administração. VO, com ou sem alimentos. A apresentação parenteral é para uso EV.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção*: é rápida e completa a partir do TGI.
- *Biodisponibilidade*: 5-50%. Sofre intenso metabolismo de primeira passagem.
- *Biotransformação*: metabolismo hepático, formando metabólitos ativos.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: ampla.
- *Meia-vida*: 2-32 h; dependente da predisposição genética.
- *Eliminação*: hepática.

Ajuste para função hepática e renal. A redução da dose é necessária na IH, mas não há recomendações específicas. É desnecessário o ajuste na IR.
Efeitos adversos. ICC, pró-arritmia, gosto metálico, constipação, visão borrada, tontura e náuseas.
Interações. O risco de ICC aumenta quando fármacos inotrópicos negativos são administrados concomitantemente à propafenona. Digoxina, ciclosporina, anestésicos locais, teofilina e varfarina têm seu nível sérico aumentado. Fenobarbital, fenitoína, rifabutina e rifampicina podem diminuir os níveis de propafenona. Amprenavir, cimetidina, metoprolol, propranolol, quinidina e ritonavir podem aumentar os seus níveis. O uso com ritonavir é contraindicado.
Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação. Usar com cuidado na lactação.

Comentários

- Em pacientes com doença hepática grave, a dosagem deve ser reduzida para, aproximadamente, 20-30%.

Propranolol

Genérico. Cloridrato de propranolol.
Apresentações. Cpr de 10, 40 e 80 mg.
Farmácia popular. Propranolol (cloridrato).
Apresentação. Cpr 40 mg.
Nomes comerciais. Ayerst propranolol®, Inderal®, Pronol®, Propacor®, Propranolol®, Propranolon®, Rebaten LA®, Sanpronol®.
Apresentações. Cpr de 10, 40 e 80 mg; amp de 1 mL com 1 mg; cps de ação prolongada de 80 e 160 mg.

Usos. Reentrada nodal AV, reentrada AV, taquicardia sinusal inapropriada, síndrome do QT longo adrenérgico-dependente, taquicardia ventricular induzida pelo exercício, diminuição de resposta ventricular em fibrilação e *flutter* atrial, pós-IAM, síncope vasovagal.

Contraindicações. Doença do nó sinusal, bloqueio AV de 2º ou 3º graus, choque cardiogênico, hipotensão, acidose metabólica, distúrbio arterial periférico grave, feocromocitoma não tratado, ICC descompensada, asma brônquica, doença broncopulmonar obstrutiva crônica, *flutter* e fibrilação atrial em pacientes com síndrome de Wolff-Parkinson-White. A segurança e a eficácia em crianças não foram estabelecidas.

Posologia. Ataque: 1-10 mg, EV; manutenção: 40-360 mg, VO, a cada 6 ou 12 h.

Modo de administração. VO. Os comprimidos devem ser ingeridos com estômago vazio. As cápsulas podem ser ingeridas com alimentos ou leite.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção:* é quase completa a partir do TGI.
- *Início de ação*: oral: 1-2 h.
- *Duração de ação*: ~6 h.
- *Biodisponibilidade:* 30-40%.
- *Distribuição:* é o betabloqueador com maior solubilidade em lipídeos.
- *Biotransformação*: metabolismo de primeira passagem; metabolismo hepático, formando metabólitos ativos e inativos.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: 93%.
- *Meia-vida*: 3-5 h. Mas pode ser administrado em duas tomadas.
- *Eliminação*: urina (96-99%).

Ajuste para função hepática e renal. Na IH, iniciar com doses menores e monitorar a frequência cardíaca. DCE 40-10 mL/min: 50% da dose; DCE < 10 mL/min: 25% da dose. Não é necessário dose suplementar na diálise.

Efeitos adversos. Broncoespasmo, bradicardia, bloqueios AV, depressão miocárdica, vasoconstrição periférica e fenômeno de Raynaud, insônia, pesadelos, depressão psíquica, astenia, impotência, intolerância à glicose, hipertrigliceridemia, redução do colesterol HDL-c, HAS rebote.

Interações. Anticoncepcionais orais e IMAOs promovem o seu acúmulo. A rifampicina diminui sua concentração sérica. Tem seu efeito reduzido após a retirada da clonidina. Associadas ao dipiridamol, à quinidina ou à amiodarona podem causar ou piorar a bradicardia. Atenção para a administração simultânea com verapamil e diltiazem, pois é maior o risco de depressão da atividade do nó sinusal e AV. Aumenta a eliminação de fármacos com metabolismo hepático. Pode prolongar a hipoglicemia induzida por insulina ou antidiabéticos orais. A cimetidina diminui a depuração hepática do propranolol. Aumenta o nível plasmático da lidocaína.

Gestação e lactação. Categoria de risco C/D (no 2º e 3º trimestres segundo especialistas) na gestação. Preferir os beta-1 seletivos na lactação.

Comentários

- Em geral, as doses antiarrítmicas são menores do que as doses antianginosas e anti-hipertensivas.

Sotalol

Genérico. Cloridrato de sotalol.

Apresentações. Cpr de 120 e 160 mg.

Nomes comerciais. Sotacor®, Sotahexal®.

Apresentações. Cpr de 120 e 160 mg.

Usos. Taquicardia atrial, *flutter* artrial, fibrilação atrial, reentradas nodal AV e por feixe anômalo, taquicardia e fibrilação ventricular.

Contraindicações. Asma brônquica, doença broncopulmonar obstrutiva crônica, choque cardiogênico, anestesia com depressão miocárdica, bradiarritmias sintomáticas, bloqueio AV de 2º ou 3º graus,

ICC congestiva mal controlada, IR, intervalo QTc prolongado.
Posologia. Dose de ataque de 10-20 mg, EV; dose de manutenção: 160-480 mg/dia, VO, 1 ou 2x/dia.
Modo de administração. VO, ingerir com o estômago vazio, pois os alimentos podem reduzir a sua absorção.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção:* reduzida em 20-30% com a presença dos alimentos.
- *Início de ação*: 1-2 h.
- *Pico de ação*: 2,5-4 h.
- *Duração de ação*: 8-16 h.
- *Biodisponibilidade:* > 80%.
- *Meia-vida*: 8-12 h.
- *Eliminação*: urina (inalterada).

Ajuste para função hepática e renal. Não é necessário ajuste na IH. Na IR, DCE 50-40 mL/min: 50% da dose; DCE 40-10 mL/min: 35% da dose; DCE < 10 mL/min: 15% da dose. Dose suplementar de 80 mg após a hemodiálise.
Efeitos adversos. Broncoespasmo, bradicardia, bloqueios AV, depressão miocárdica, vasoconstrição periférica e fenômeno de Raynaud, insônia, pesadelos, depressão psíquica, astenia, impotência, intolerância à glicose, hipertrigliceridemia, redução do colesterol HDL-c, HAS rebote.
Interações. Anticoncepcionais orais e IMAOs promovem o seu acúmulo. A rifampicina diminui sua concentração sérica. Tem seu efeito reduzido após a retirada da clonidina. Associadas ao dipiridamol, à quinidina ou à amiodarona podem causar ou piorar a bradicardia. Atenção para a administração simultânea com verapamil e diltiazem, pois é maior o risco de depressão da atividade do nó sinusal e AV. Aumenta a eliminação de fármacos com metabolismo hepático. Pode prolongar a hipoglicemia induzida por insulina ou antidiabéticos orais.
Gestação e lactação. Categoria de risco B na gestação. Usar com cautela na lactação. Avaliar risco/benefício.

Comentários

- A administração concomitante com amiodarona e quinidina aumenta o risco de *torsades de pointes*.

Verapamil

Genérico. Cloridrato de verapamil.
Apresentações. Cpr de 80, 120 e 240 mg; cpr revestidos de 80 mg.
Farmácia popular. Verapamila (cloridrato).
Apresentação. Cpr de 80 mg.
Nomes comerciais. Cordilat®, Dilacoron®, Vasoton®, Veraval®.
Apresentações. Cpr de liberação prolongada com 80, 120 e 240 mg; amp de 2 mL com 5 mg.
Usos. Reentrada sinoatrial, taquicardia sinusal inapropriada, reentrada nodal AV, reentrada AV; diminui a resposta ventricular em pacientes com fibrilação e *flutter* atrial. A adenosina, junto com o verapamil EV, é a terapia de escolha para taquicardia atrial paroxística.
Contraindicações. Doença do nó sinusal, bloqueio AV de 2º ou 3º graus, choque cardiogênico, hipotensão arterial, ICC descompensada, *flutter* e fibrilação atrial em pacientes com síndrome de Wolff-Parkinson-White.
Posologia. Ataque: 5-10 mg, EV; manutenção: 160-480 mg/dia, VO, a cada 12 h.
Modo de administração. EV ou VO. Ingerir com alimentos ou leite para minimizar os efeitos gastrintestinais.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção:* é rápida e completa a partir do TGI.
- *Pico de ação*: oral: 1-2 h.
- *Duração de ação*: oral: 6-8 h.
- *Biodisponibilidade:* 20-35%.

- *Biotransformação*: metabolismo hepático de primeira passagem.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: 90%.
- *Meia-vida*: 3-7 h.
- *Eliminação*: urina.

Ajuste para função hepática e renal. Na cirrose, reduzir a dose para 20-50% da dose usual e monitorar o eletrocardiograma (ECG). DCE < 10 mL/min: usar 50-75% da dose normal. Não é necessário dose suplementar após diálise.

Efeitos adversos. Hipotensão, cefaleia, rubor facial, tontura, edema de membros inferiores, constipação, eritema multiforme, hiperplasia gengival, depressão da contratilidade miocárdica, bradicinesia, bloqueio AV.

Interações. Aumenta o nível plasmático de digoxina e quinidina. O risco de depressão da contratilidade cardíaca é aumentado com o uso concomitante com disopiramida. Bloqueadores H2, teofilina, prazosina e ciclosporina aumentam o nível plasmático de verapamil. Fenobarbital, rifampicina e carbamazepina aumentam a depuração de verapamil.

Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação. Evitar na lactação.

Comentários

- Comparado ao diltiazem, apresenta maior potencial em diminuir a força de contração cardíaca.

REFERÊNCIAS

Cairns JA, Connolly SJ, Roberts R, Gent M. Randomized trial of outcome after myocardial infartion in pacients with frequent or repetitive ventricular premature depolarisations. Canadian Amiodarone Myocardial Infartion Antiarrythmia Trial Investigators (CAMIAT). Lancet. 1997;349(9053):675-82.

Julian DG, Camm AJ, Frangin G, Janse MJ, Munoz A, Schwartz PJ, et al. Randomised trial of effect of amiodarone on mortality in patient with left-ventricular dysfunction after recent myocardial infartion: EMIAT: European Myocardial Infarct Amiodarone Trial Investigators. Lancet. 2001;349(9053):667-74.

Khan MG. Cardiac drug therapy. 5th ed. London: W.B. Saunders; 2000.

Lacy CF, Armstrong LL, Goldman MP, Lance LL. Drug information handbook international. 17th ed. Ohio: Lexi-Comp; 2008-2009.

Rosito GA, Kuchenbecker R, Berwanger O, Barros E. (Org.). Terapêutica cardiovascular: das evidências para a prática clínica. Porto Alegre: Artmed; 2007.

Vaughan M, Williams EM. Classifying antiarrhythmic actions: by facts or speculation. J Clin Pharmacol. 1992;32(11):964-77.

15 ANTI-HIPERTENSIVOS

Luis Beck da Silva
Elvino Barros
Leila Beltrami Moreira

A hipertensão arterial é classicamente definida pelo aumento da pressão arterial (PA) $\geq$ 140/90 mmHg. A sua importância deve-se ao aumento da incidência de doença arterial – alta associação com aterosclerose em diversos leitos arteriais. Estudos observacionais com mais de um milhão de indivíduos mostraram que a mortalidade por isquemia cardíaca e acidente vascular encefálico (AVE) aumenta a partir de níveis pressóricos tão baixos quanto 115/75 mmHg. O risco cardiovascular associado à hipertensão dobra em função da elevação de cada 20/10 mmHg na PA sistólica e diastólica respectivamente.

Estima-se que aproximadamente um bilhão de pessoas são hipertensas no mundo. A prevalência da hipertensão aumenta com a idade. A hipertensão primária, ou essencial, abrange aproximadamente 95% dos pacientes hipertensos. Causas secundárias, no entanto, devem ser investigadas na presença de achados sugestivos no exame clínico e na refratariedade ao tratamento com múltiplos fármacos; a hipertensão arterial secundária representa menos de 5% dos hipertensos, e, por isso, a sua investigação de rotina e inicial não está indicada.

Muitos fatores foram propostos como contribuintes para a elevação da PA, como atividade simpática aumentada, produção exagerada de hormônios poupadores de sódio, secreção inadequada de renina, deficiência de estímulos vasodilatadores, disfunção endotelial, diabete melito e resistência à insulina, hipercolesterolemia e obesidade. Esses fatores contribuem para a patogênese e manutenção da hipertensão. Os mecanismos envolvendo os rins têm destaque, sendo que outros mecanismos parecem amplificar os efeitos da retenção de sal e água. Há também o papel genético na fisiopatologia da hipertensão arterial. Foi reconhecida uma herança poligênica de penetrância variável nos indivíduos afetados.

O diagnóstico de hipertensão arterial sistêmica (HAS) deve ser feito com a média de duas ou mais aferições realizadas em pelo menos duas avaliações em dias diferentes.

O objetivo do tratamento é reduzir a morbimortalidade, controlando a PA e os demais fatores de risco ou os danos aos órgãos-alvo, sem acarretar os efeitos adversos dos fármacos. As medidas que devem ser instituídas inicialmente são orientadas pelos níveis pressóricos e pela sua classificação (Tab. 15.1).

TABELA 15.1
Classificação da pressão arterial

Classificação	Pressão sistólica (mmHg)	Pressão diastólica (mmHg)
Normal	< 120	e < 80
Pré-hipertensão	120-139	ou 80-89
Hipertensão estágio I	140-159	ou 90-99
Hipertensão estágio II	≥ 160	ou ≥ 100

Observação: Quando a pressão sistólica e a diastólica estiverem em categorias diferentes, deve-se considerar a categoria mais alta.
Fonte: Chobanian e colaboradores (2003).

TRATAMENTO NÃO FARMACOLÓGICO

A terapia não farmacológica, por meio da mudança de estilo de vida e de redução de fatores de risco, deve ser iniciada em todos os pacientes.

- *Perda de peso* – Uma perda de aproximadamente 5-6 kg resulta em uma diminuição de 5-20 mmHg na PA sistólica.
- *Exercício físico* – A atividade aeróbica regular é capaz de reduzir a PA sistólica em 4-9 mmHg. Essa redução se mantém por até 16 horas.
- *Excesso de álcool* – O consumo excessivo de álcool eleva a pressão aguda e cronicamente, e a sua redução ou abstinência reduz a PA sistólica em 2-4 mmHg.
- *Restrição do consumo de sal* – Reduz modestamente (2-8 mmHg) a pressão sistólica. Os hipertensos devem manter o consumo de sal em, no máximo, 4-6 g/dia.
- *Dieta* – Uma dieta abundante em frutas e vegetais, alimentos integrais e derivados lácteos desnatados (dieta DASH, rica em potássio, magnésio e cálcio) pode contribuir para a redução da pressão em ~8-14 mmHg.

TRATAMENTO FARMACOLÓGICO

Em condições de menor risco, pode-se iniciar com monoterapia. Em pacientes com risco elevado pode ser necessário o uso de combinações. Vários ensaios clínicos e metanálises documentaram o benefício da redução da PA sobre a diminuição da mortalidade geral, da mortalidade cardiovascular, da ocorrência de cardiopatia isquêmica, do AVE e da insuficiência cardíaca e renal. A Tabela 15.2 resume as principais orientações para o tratamento farmacológico da HAS.

Os níveis-alvo são PA menor que 140/90 mmHg. Níveis mais baixos que 130/80 mmHg estão indicados para pacientes com diabete ou insuficiência renal. E para aqueles com proteinúria > 1 g/dia, níveis tão baixos quanto 125/75 mmHg são o objetivo do tratamento. A Tabela 15.3 revela o seguimento adequado desses pacientes.

TABELA 15.2
Manejo inicial conforme valores de PA e estratificação de risco

Estágios de Pressão Arterial	Grupo de risco A (sem fatores de risco e sem repercussão em órgão-alvo)	Grupo de risco B (pelo menos 1 fator de risco, não incluindo diabete, sem repercussão em órgão-alvo)	Grupo de risco C (repercussão em órgão-alvo ou diabete, com ou sem outros fatores de risco)
Pré-hipertensão	MEV	MEV	MEV + considerar tratamento farmacológico
Estágio 1	MEV	MEV	MEV + tratamento farmacológico
Estágio 2*	MEV + tratamento farmacológico	MEV + tratamento farmacológico	MEV + tratamento farmacológico

MEV, mudança de estilo de vida.
* O tratamento dos pacientes em estágio 2 é iniciado com a associação de dois fármacos (geralmente com um diurético).

A maioria dos regimes de tratamento deve incluir diuréticos em baixas doses. Estes são a primeira escolha na grande maioria dos pacientes devido à maior redução de eventos cardiovasculares, inclusive em pacientes com diabete, e ao discreto efeito sobre elevação de glicemia e lipídeos com esses fármacos. Em pacientes com mais de 65 anos, o uso de betabloqueadores é desaconselhável devido à sua menor eficácia nessa faixa etária, particularmente o atenolol.

As condições clínicas subjacentes auxiliam na escolha das classes farmacológicas. Algumas dicas estão descritas a seguir:

- Para os pacientes hipertensos e com angina crônica estável, a primeira escolha são os betabloqueadores.
- Os inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECAs) e/ou antagonistas dos receptores da angiotensina II mostraram benefício em retardar a progressão da perda de função renal naqueles pacientes com nefropatia diabética e/ou doença renal crônica.
- Bloqueadores de canais de cálcio devem ser evitados na presença de insuficiência cardíaca ou de diminuição da fração de ejeção do VE.

TABELA 15.3
Seguimento conforme PA inicial

PA inicial	Seguimento
Normal	Reavaliação em 2 anos
Pré-hipertensão	Reavaliação em 1 ano
Estágio 1	Confirmar em até 2 meses
Estágio 2	Iniciar avaliação ou encaminhar para tratamento em até 1 mês Se PA > 180/110 mmHg, avaliar e iniciar tratamento em até 1 semana

Antecipar reavaliação conforme risco cardiovascular ou doenças associadas.
Após início do tratamento, reavaliar mensalmente até atingir o valor-alvo de PA. Depois, a cada 3 a 6 meses.

BETABLOQUEADORES

Os betabloqueadores agem por antagonismo competitivo específico e reversível à ação das catecolaminas endógenas ou exógenas nos receptores β-adrenérgicos, levando a inotropismo e cronotropismo negativos – principalmente por meio da ação sobre os receptores β1, que são os receptores adrenérgicos predominantes no miocárdio.

Os betabloqueadores, embora bastante testados em diversos ensaios clínicos, só devem ser indicados na hipertensão se houver alguma condição concomitante, como pós-infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca ou arritmias.

Existem vários betabloqueadores disponíveis no mercado brasileiro, que diferem entre si em diversos aspectos farmacodinâmicos (Tab. 15.4).

Uma recomendação geral para todos os betabloqueadores é iniciar com doses baixas e aumentar progressivamente, de acordo com a resposta terapêutica (normalização da PA, redução da frequência cardíaca para níveis desejáveis, alívio da precordialgia e estabilização da angina) e com o surgimento de efeitos adversos. Para fins práticos, quando os valores de frequência cardíaca atingem a faixa de 50-60 bpm em repouso, o benefício da elevação da dose da medicação não é mais observado, podendo inclusive acarretar algum risco para o paciente. A suspensão da medicação após tratamento com doses altas e por período prolongado deve ser igualmente gradual, de maneira a evitar o fenômeno de hipertensão arterial sistêmica (HAS) rebote.

Os efeitos adversos dos betabloqueadores adrenérgicos são broncoespasmo, fenômeno de Raynaud, descompensação da insuficiência cardíaca, bloqueio atrioventricular (AV), depressão, pesadelos e rebote. A terapia crônica com betabloqueadores está associada a um risco aumentado de 28% de DM tipo 2.

Atenolol

Genérico. Atenolol; atenolol + clortalidona.
Apresentações. Atenolol: cpr ou cps de 25, 50 e 100 mg; clortalidona: cpr de 12,5 ou 25 mg.
Farmácia popular. Atenolol.
Apresentação. Cpr de 25 mg.
Nomes comerciais. Ablok plus® (associado com clortalidona 12,5 e 25 mg), Ablok®, Angipress®, Angipress CD® (associado com clortalidona 12,5 e 25 mg), Angitens®, Atenobal®, Atenol®, Atenopress®, Atenorese® (associado com clortalidona 12,5 e 25 mg), Atenorm®, Betacard plus® (associado com clortalidona 12,5 e 25 mg), Betalor® (associado com 5 mg de anlodipino), Nifelat® (associado com 10 ou 20 mg de nifedipina), Plenacor®.

TABELA 15.4
Farmacodinâmica dos betabloqueadores

Fármaco	Potência do bloqueio β1 (propranolol = 1)	Seletividade β1	Atividade simpaticomimética intrínseca	Alfa-bloqueio
Atenolol	1	++	0	Não
Bisoprolol	10	++	0	Não
Carvedilol	10	0	0	Sim
Metoprolol	1	++	0	Não
Nadolol	1	0	0	Não
Propranolol	1	0	0	Não
Pindolol	6	0	++	Não

Apresentações. Cpr de 25, 50 e 100 mg.
Usos. HAS, cardiopatia isquêmica (angina estável, angina instável e infarto agudo do miocárdio – IAM) e arritmias cardíacas.
Contraindicações. Doença do nó sinusal, bloqueio AV de 2º ou 3º graus, choque cardiogênico, hipotensão, acidose metabólica, distúrbio arterial periférico grave, ICC descompensada, asma brônquica, doença pulmonar obstrutiva crônica, *flutter* e fibrilação atrial em pacientes com síndrome de Wolff-Parkinson-White.

Posologia

- *HAS*: 25-100 mg, a cada 24 h.
- *Angina e arritmias*: 50-100 mg, em uma tomada diária ou dividida.

Modo de administração. VO. Os comprimidos podem ser ingeridos com ou sem alimentos, mas a sua concentração sérica pode estar reduzida se administrado com alimentos.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção:* incompleta no TGI.
- *Pico de ação*: oral: 2-4 h.
- *Duração de ação*: 12-24 h.
- *Biodisponibilidade:* ~50%.
- *Biotransformação*: metabolismo hepático.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: 3-15%.
- *Meia-vida*: 6-9 h; 15-35 h na doença renal terminal.
- *Eliminação*: fezes, urina (40% como droga inalterada).

Ajuste para função hepática e renal. Sem informação na IH. DCE 35-15 mL/min: 50 mg/dia ou 100 mg/dias alternados; DCE < 15 mL/min: 25 mg/dia ou 50 mg/dias alternados.
Efeitos adversos. Broncoespasmo, bradicardia, bloqueios AV, depressão miocárdica, insônia, pesadelos, depressão psíquica, astenia, impotência, intolerância à glicose, hipertrigliceridemia, redução do colesterol HDL-c, HAS rebote.
Interações. AINEs em geral reduzem seu efeito anti-hipertensivo. Anticoncepcionais orais e inibidores da monoaminoxidase (IMAOs) promovem o seu acúmulo. Associado ao dipiridamol, à quinidina ou à amiodarona podem causar ou piorar a bradicardia. Atenção para a administração simultânea com digoxina, verapamil e diltiazem, pois é maior o risco de depressão da atividade do nó sinusal e AV. Aumenta a eliminação de fármacos com metabolismo hepático. Pode prolongar a hipoglicemia induzida por insulina ou antidiabéticos orais.
Gestação e lactação. Categoria de risco D na gestação. Evitar o uso durante a lactação. Avaliar risco/benefício.

Comentários

- O mascaramento da hipoglicemia é menos provável pela seletividade β1.
- Em pacientes em hemodiálise, utilizar 50% da dose após cada sessão.

Bisoprolol

Nome comercial. Concor®.
Apresentações. Cpr de 1,25, 2,5, 5 e 10 mg.
Associação. Biconcor® (bisoprolol + hidroclorotiazida: cpr de 2,5/5/10 + 6,25 mg).
Usos. HAS e ICC.
Contraindicações. Relativas: bradicardia, bradiarritmias, bloqueio AV de 2º ou 3º graus sem marcapasso, asma brônquica, ICC sintomática.

Posologia

- *HAS*: 2,5-10 mg, a cada 24 h. Dose máxima de 10 mg/dia.
- *ICC*: 1,25-10 mg, a cada 24 h.

Se bem tolerada, a dose deve ser dobrada a cada duas semanas e, assim, progressivamente até uma dose máxima de 10 mg/dia.

doses mais baixas (6,25-12,5 mg), 2-3x/dia. Dose máxima de 150 mg/dia. Em nefropatia diabética, 25 mg, 3x/dia. Na uremia, recomenda-se a administração após a hemodiálise.
Modo de administração. VO. Administrar os comprimidos 1 hora antes ou 2 horas após as refeições.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção:* rápida a partir do TGI.
- *Início de ação:* 15-30 min.
- *Biodisponibilidade:* 75%. Reduzida em 25-30% na presença de alimentos.
- *Biotransformação*: 50%.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: 25-30%.
- *Meia-vida*: 1,9 h; anúria: 20-40 h.
- *Eliminação*: urina (95%) em 24 h.

Ajuste para função hepática e renal. DCE 50-10 mL/min: 75% da dose; DCE < 10 mL/min: 50% da dose.
Efeitos adversos. Ver Benazepril.
Interações. Ver Benazepril.
Gestação e lactação. Categoria de risco C no 1º trimestre e D no 2º/3º trimestres de gestação. Não recomendado na lactação.

Comentários

- Devem-se monitorar hipotensão sintomática, função renal e hiperpotassemia.

Cilazapril

Nome comercial. Vascase®.
Apresentações. Cpr de 1, 2,5 e 5 mg.
Associação. Vascase plus® (hidroclorotiazida + cilazapril: cpr de 12,5 + 5 mg).
Usos. HAS, ICC.
Contraindicações. Estenose bilateral da artéria renal e angioedema.
Posologia. Em HAS, a dose inicial recomendada é de 1,25 mg, 1x/dia, nos primeiros dois dias. A dose diária pode variar de 2,5-5 mg. Em ICC, utiliza-se 0,5 mg, 1x/dia, com atenção especial para idosos.
Modo de administração. VO, com ou sem alimentos.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção:* é rápida.
- *Pico plasmático:* 3-7 h.
- *Biodisponibilidade:* ~60%. Pouco influenciada pelos alimentos.
- *Biotransformação*: é um pró-fármaco rapidamente hidrolisado a cilazaprilato após absorção intestinal.
- *Meia-vida*: cilazaprilato: 36-49 h.
- *Eliminação*: urina (91%, forma ativa).

Ajuste para função hepática e renal. Iniciar com 0,5 mg na IH. Na disfunção renal, DCE 50-10 mL/min: 50% da dose; DCE < 10 mL/min: 25-50% da dose, e administrar 1 ou 2x/semana.
Efeitos adversos. Ver Benazepril.
Interações. Ver Benazepril.
Gestação e lactação. Categoria de risco C/D no 2º/3º trimestres de gestação. Não usar na lactação.

Comentários

- Deve-se monitorar hipotensão sintomática, função renal e hiperpotassemia.

Delapril

Nome comercial. Delakete®.
Apresentações. Cpr de 15 e 30 mg.
Associação. Hipertil® (associado com manidipino 10 mg).
Usos. HAS, ICC.
Contraindicações. Estenose bilateral da artéria renal e angioedema.

Posologia

- *HAS*: iniciar com 15 mg, 2x/dia; dose máxima de 45-60 mg/dia.
- *ICC*: 15-30 mg, 2x/dia.

Modo de administração. VO, logo após o café da manhã.

Parâmetros farmacocinéticos

- O delapril, após absorvido no TGI, é convertido no organismo em dois metabólitos, aos quais se deve a sua atividade.

Ajuste para função hepática e renal. Sem informação na IH. Na IR, começar com 50% da dose.
Efeitos adversos. Hipotensão ortostática, tontura, cefaleia, fadiga, erupção cutânea, angioedema, náusea, vômito, diarreia, mialgia, tosse, dispneia.
Interações. Ver Benazepril.
Gestação e lactação. Informação não disponível. Outros representantes da mesma classe apresentam categoria de risco C no 1º trimestre e D no 2º/3º trimestres de gestação. Não deve ser utilizado na lactação.

Comentários

- Deve-se monitorar hipotensão sintomática, função renal e hiperpotassemia.
- Em geral, atividade anti-hipertensiva completa é verificada entre a quarta e a sexta semana de tratamento.

Enalapril

Genérico e apresentações. Maleato de enalapril (cpr de 5, 10 e 20 mg; cps de 5, 10 e 20 mg); Maleato de enalapril + hidroclorotiazida (cpr 10 + 25 mg; 20 + 12,5 mg).
Farmácia popular. Enalapril.
Apresentações. Cpr de 10 ou 20 mg.
Nomes comerciais. Angiopril®, Cardionato®, Enalabal®, Enalamed®, Enalap®, Enalatec®, Enalil®, Enalpril®, Enaplex®, Enaprotec®, Enatec®, Eupressin®, Maleapril®, Malena®, Pressocord®, Pressomed®, Pressotec®, Renitec®, Renopril®, Vasopril®.
Apresentações. Cpr de 2,5, 5, 10 e 20 mg.
Associações. Atmos® (anlodipino + enalapril: cpr de 2,5 + 10 mg; 5 + 20 mg; 5 + 10 mg), Cardionato H® (enalapril + HCTZ: cpr de 10 + 25 mg; 20 + 12,5 mg), Coenaplex® (enalapril + HCTZ: cpr de 10 + 25 mg; 20 + 12,5 mg), Co-enaprotec® (enalapril + HCTZ: cpr de 10 + 25 mg; 20 + 12,5 mg), Co-pressoless® (enalapril + HCTZ: cpr de 10 + 25 mg; 20 + 12,5 mg), Co-Renitec® (enalapril + HCTZ: cpr de 10 + 25 mg; 20 + 12,5 mg), Enatec F® (enalapril + HCTZ: cpr de 10 + 25 mg; 20 + 12,5 mg), Eupressin-H® (enalapril + HCTZ: cpr de 10 + 25 mg; 20 + 12,5 mg), Gliotenzide® (enalapril + HCTZ: cpr de 10 + 25 mg; 20 + 12,5 mg), Malena HCT® (enalapril + HCTZ: cpr de 10 + 25 mg; 20 + 12,5 mg), Sinergen® (anlodipino + enalapril: cpr de 2,5 + 10 mg; 5 + 20 mg; 5 + 10 mg), Vasopril plus® (enalapril + HCTZ: cpr de 10 + 25 mg; 20 + 12,5 mg).
Usos. HAS, ICC, disfunção de ventrículo esquerdo pós-IAM.
Contraindicações. Estenose bilateral da artéria renal e angioedema.
Posologia. Na HAS, a dose diária usual varia de 2,5-40 mg/dia, em 1 ou 2x. Na hipertensão renovascular, iniciar com 2,5-5 mg. Na ICC, a dose inicial é 2,5-5 mg, 1 ou 2x/dia (utilizar a menor dose inicialmente em pacientes com IR, hiponatremia ou ICC grave). Dose máxima: 40 mg/dia.
Modo de administração. VO, com ou sem alimentos.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção:* rápida a partir do TGI.
- *Biodisponibilidade:* 60%, não reduzida pelos alimentos.
- *Biotransformação*: o maleato de enalapril é um pró-fármaco que não é altamente ativo, precisando ser metabolizado por esterases no fígado a enalaprilato, um IECA altamente potente.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: 50-60%.
- *Meia-vida*: enalapril: 1,3 h; enalaprilato: 11 h.

- *Eliminação*: urina (60-80%) e fezes (em pequenas quantidades).

Ajuste para função hepática e renal. Não é necessário ajuste na IH. Na disfunção renal, ajustar de acordo com: DCE 50-10 mL/min: 75% da dose; DCE < 10 mL: 50% da dose.
Efeitos adversos. Ver Benazepril.
Interações. Ver Benazepril.
Gestação e lactação. Categoria de risco C no 1º trimestre e D no 2º/3º trimestres de gestação. Não recomendado na lactação.

Comentários

- Deve-se monitorar hipotensão sintomática, função renal e hiperpotassemia.
- A sua vantagem em relação ao captopril é o número de administrações diárias e a sua biodisponibilidade não influenciada pelos alimentos.

Fosinopril

Genérico. Fosinopril sódico.
Apresentações. Cpr de 10 e 20 mg.
Nome comercial. Monopril®.
Apresentações. Cpr de 10 e 20 mg.
Associação. Monoplus® (fosinopril + HCTZ: cpr de 10 + 12,5 mg).
Usos. HAS, ICC, disfunção de ventrículo esquerdo pós-IAM.
Contraindicações. Estenose bilateral da artéria renal e angioedema.

Posologia

- *HAS*: 10-40 mg, a cada 24 h.
- ICC: dose inicial de 5-10 mg/dia e aumentar se necessário.
- Dose máxima: 40 mg/dia.

Modo de administração. VO, com ou sem alimentos.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção:* lenta e incompleta. Não é alterada pelos alimentos.
- *Biotransformação*: metabolismo hepático. O fosinopril é quase completamente metabolizado a fosinoprilato (75%) e conjugado a glicuronídeo do fosinoprilato.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: > 95%.
- *Meia-vida*: fosinoprilato: 11,5 h.
- *Eliminação*: urina e fezes, em proporção semelhante.

Ajuste para função hepática e renal. Usar com cautela na disfunção hepática. É desnecessário ajuste na disfunção renal, contanto que a função hepática esteja adequada.
Efeitos adversos. Hipotensão ortostática, palpitação, tontura, cefaleia, fraqueza, fadiga, hipercalemia, diarreia, náuseas, vômitos, dor musculoesquelética, dor no peito, aumento da creatinina sérica, deterioração da função renal (pacientes com estenose de artéria renal bilateral ou hipovolemia), tosse, infecção de trato respiratório superior.
Interações. Ver Benazepril.
Gestação e lactação. Categoria de risco C no 1º trimestre e D no 2º/3º trimestres de gestação. É secretado no leite materno. Não recomendado na lactação.

Comentários

- Deve-se monitorar hipotensão sintomática, função renal e hiperpotassemia.
- A sua vantagem em relação aos demais IECAs está em não necessitar de ajuste da dose na IR.

Lisinopril

Genérico e apresentações. Lisinopril (cpr de 5, 10 e 20 mg; cps de 5, 10 e 20 mg); Lisinopril + hidroclorotiazida (cpr de 20 + 12,5 mg).
Nomes comerciais. Lisinovil®, Listril®, Prilcor®, Prinivil®, Vasojet®, Zestril®.
Apresentações. Cpr de 5, 10, 20 e 30 mg.
Associações. Lisinoretic® (lisinopril + HCTZ: cpr de 10 + 12,5 mg; 20 + 12,5

mg), Prinzide® (lisinopril + HCTZ: cpr de 10 + 12,5 mg; 20 + 12,5 mg), Zestoretic® (lisinopril + HCTZ: cpr de 20 + 12,5 mg).
Usos. HAS, ICC, pós-IAM.
Contraindicações. Estenose bilateral da artéria renal e angioedema.
Posologia. Em HAS, dose inicial de 5-10 mg, 1x/dia, até 40 mg/dia. Em ICC, utilizam-se 10 mg, 1x/dia. Dose máxima: 40 mg/dia. No pós-IAM, em pacientes hemodinamicamente estáveis, usar 5 mg imediatamente; após 24 h, mais 5 mg; após 48 h, mais 10 mg e, então, 10 mg/dia durante seis semanas.
Modo de administração. VO, com ou sem alimentos.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção:* lenta, variável e incompleta.
- *Biodisponibilidade:* 25-50%. Sem relação com os alimentos.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: 25%.
- *Meia-vida*: 12-13 h; terminal: 30 h.
- *Eliminação*: urina (inalterado).

Ajuste para função hepática e renal. Usar com cautela na IH. Na disfunção renal, ajustar de acordo com: DCE 50-10 mL/min: 75-50% da dose; DCE < 10 mL: 50-25% da dose.
Efeitos adversos. Efeitos ortostáticos, hipotensão, cefaleia, tontura, fadiga, fraqueza, *rash*, hipercalemia, diarreia, náuseas, vômitos, dor abdominal, impotência, pequeno decréscimo na hemoglobina, aumento da creatinina sérica e da bilirrubina indireta.
Interações. Ver Benazepril.
Gestação e lactação. Categoria de risco C/D no 2º/3º trimestres de gestação. Não recomendado na lactação.

Comentários

- Deve-se monitorar hipotensão sintomática, função renal e hiperpotassemia.

Perindopril

Nome comercial. Coversyl®.
Apresentações. Cpr de 4 e 8 mg.
Associação. Conversyl plus® (perindopril + indapamida: cpr de 4 + 1,25 mg).
Usos. HAS, ICC, disfunção de ventrículo esquerdo no pós-IAM.
Contraindicações. Estenose bilateral da artéria renal e angioedema.
Posologia. Na HAS, inicia-se com dose de 4 mg, 1x/dia, podendo ser aumentada para 8 mg, 1 ou 2 x/dia, após 1 mês. Em idosos, iniciar com a metade da dose. Na ICC, iniciar com 2 mg, 1x/dia, passando a 4 mg, 1x/dia, após 15 dias de tratamento.
Modo de administração. VO, de preferência pela manhã.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção:* é rápida.
- *Biodisponibilidade:* 65-75%.
- *Biotransformação*: hidrolisado a perindoprilato, metabólito ativo. Além do perindoprilato, o perindopril possui outros cinco metabólitos inativos.
- *Meia-vida*: perindopril: 1 h; perindoprilato: 25 h.
- *Eliminação*: urina (metabólitos).

Ajuste para função hepática e renal. Não é necessário ajuste na disfunção hepática. Na IR, ajustar de acordo com: DCE 60-30 mL/min: 2 mg/dia; DCE 30-15 mL/min: 2 mg em dias intercalados; DCE < 15 mL/min: 2 mg no dia da diálise.
Efeitos adversos. Ver Benazepril.
Interações. Ver Benazepril.
Gestação e lactação. Categoria de risco C no 1º trimestre e D no 2º/3º trimestres de gestação. Usar com cautela na lactação.

Comentários

- Deve-se monitorar hipotensão sintomática, função renal e hiperpotassemia.

Quinapril

Nome comercial. Accupril®.
Apresentações. Cpr de 10 e 20 mg.
Usos. HAS, ICC.
Contraindicações. Estenose bilateral da artéria renal e angioedema.
Posologia. Em HAS, a dose diária varia de 10-40 mg. Inicia-se com 10 mg, 1x/dia. Em ICC, a dose inicial é de 10 mg, 1x/dia, até o máximo de 80 mg, 1x/dia, ou 40 mg, 2x/dia.
Modo de administração. VO, com ou sem alimentos.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Biodisponibilidade:* 60%. Não afetada pelos alimentos.
- *Biotransformação*: o quinapril é hidrolisado a quinalaprilato, metabólito ativo, e a outros dois metabólitos inativos.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: 97%.
- *Meia-vida*: 1 h para o quinapril; 2 h para quinaprilato.
- *Eliminação*: urina.

Ajuste para função hepática e renal. Na disfunção hepática, a conversão de quinapril em quinaprilato está prejudicada, mas a excreção final permanece inalterada. Na disfunção renal, ajustar de acordo com: DCE 50-10 mL/min: 75% da dose; DCE < 10 mL/min: 50% da dose.
Efeitos adversos. Ver Benazepril.
Interações. Ver Benazepril. O quinapril pode diminuir a absorção de quinolonas e tetraciclinas.
Gestação e lactação. Categoria de risco C no 1º trimestre e D no 2º/3º trimestres de gestação. Usar com cautela na lactação.

Comentários

- Deve-se monitorar hipotensão sintomática, função renal e hiperpotassemia.

Ramipril

Genérico e apresentações. Ramipril (cpr de 2,5 e 5 mg; cps de 2,5 e 5 mg); Ramipril + hidroclorotiazida (cpr de 5 + 25 mg).
Nomes comerciais. Ecator®, Naprix®, Triatec®, Triatec prevent®.
Apresentações. Cpr de 2,5, 5 e 10 mg.
Associações. Ecator H® (ramipril + HCTZ: cpr de 5 + 25 mg), Naprix A® (ramipril + anlodipino: cps 10 + 5 mg; 2,5 + 5 mg; 5 + 5 mg), Naprix D® (ramipril + HCTZ: cpr 5 + 12,5 mg; 5 + 25 mg), Triatec D® (ramipril + HCTZ: cpr 5 + 25 mg).
Usos. HAS, ICC, pós-IAM.
Contraindicações. Estenose bilateral da artéria renal e angioedema.
Posologia. Na HAS, a dose diária varia de 2,5-20 mg, em 1 ou 2 doses. Inicia-se com 2,5 mg, 1x/dia. Na ICC, a dose inicial é de 1,25 mg, 1x/dia, podendo chegar até 10 mg/dia em 1 ou 2x. Dose máxima: 10 mg/dia. No pós-IAM, iniciar com 2,5 mg, 2x/dia. Se possível, usar 5 mg, 2x/dia.
Modo de administração. VO, com ou sem alimentos.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção:* é rápida.
- *Biodisponibilidade:* 50-60%. Não afetada pelos alimentos.
- *Biotransformação*: o ramipril é metabolizado por esterases hepáticas em ramiprilato (fármaco ativo) e metabólitos inativos.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: 99%.
- *Meia-vida*: o ramiprilato possui cinética trifásica de eliminação com meias-vidas de 2-4 h (extensa distribuição para todos os tecidos), 9-18 h (depuração de ramiprilato livre do plasma) e superiores a 50 h (dissociação de ramiprilato da ECA tecidual).
- *Eliminação*: urina (60%) e fezes (40%) como fármaco inalterado e metabólitos.

Ajuste para função hepática e renal. Não é necessário ajuste na IH. Se DCE 50-10 mL/min: 50% da dose; se DCE < 10 mL/min: 50-25% da dose.
Efeitos adversos. Tosse seca, hipotensão, angina, hipotensão postural, síncope, cefaleia, tontura, fadiga, vertigem, hipercalemia, náuseas, vômitos, disfunção renal, elevação da creatinina sérica e bilirrubina indireta.
Interações. Ver Benazepril.
Gestação e lactação. Categoria de risco C no 1º trimestre e D no 2º/3º trimestres de gestação. Não recomendado na lactação.

Comentários

- Deve-se monitorar hipotensão sintomática, função renal e hiperpotassemia.

Trandolapril

Nome comercial. Gopten®.
Apresentação. Cps de 2 mg.
Usos. HAS, pós-IAM.
Contraindicações. Estenose bilateral da artéria renal e angioedema.
Posologia. Na HAS, inicia-se com 1 mg, 1x/dia, podendo ser aumentada até 4 mg. Em pacientes pós-IAM com disfunção de ventrículo esquerdo, inicia-se com 0,5 mg, 1x/dia, aumentando-se gradualmente até 4 mg/dia.
Modo de administração. VO, com ou sem alimentos.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção:* é rápida.
- *Biodisponibilidade:* 40-60%. Não afetada pelos alimentos.
- *Biotransformação*: convertido para o fármaco ativo trandolaprilato.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: 80-94%.
- *Meia-vida*: o fármaco tem um padrão de eliminação bifásico com meia-vida terminal prolongada de 16-24 h.
- *Eliminação*: urina (33%) e fezes (66%).

Ajuste para função hepática e renal. Na cirrose, iniciar com 0,5 mg/dia. Na disfunção renal com DCE < 30 mL/min, iniciar com 0,5 mg/dia.
Efeitos adversos. Ver Benazepril.
Interações. Ver Benazepril.
Gestação e lactação. Categoria de risco C no 1º trimestre e D no 2º/3º trimestres de gestação. Não recomendado na lactação.

Comentários

- Deve-se monitorar hipotensão sintomática, função renal e hiperpotassemia.

ANTAGONISTAS DOS CANAIS DE CÁLCIO

Os antagonistas do cálcio (AC) agem inibindo o fluxo de cálcio para dentro das células através dos canais de cálcio. O cálcio livre intracelular participa da regulação de fenômenos fundamentais para a fisiologia circulatória, como mecanismos contráteis e de geração e propagação do estímulo elétrico. Farmacologicamente, há dois importantes canais de cálcio: o canal L e o canal T. A maioria dos AC disponíveis para uso clínico liga-se em diferentes sítios nos canais L.

Os bloqueadores dos canais de cálcio são indicados no tratamento da hipertensão ou no pós-infarto do miocárdio com função sistólica preservada.

A classificação prática para os AC consiste em dividi-los em diidropiridínicos (DHP) e não DHP. Os AC DHP – representados por anlodipino, felodipino, isradipino, nifedipino, nisoldipino e nitrendipino – têm como efeito principal a vasodilatação arteriolar, aumentando a frequência cardíaca de forma reflexa. Já os AC não DHP – que incluem o diltiazem e o verapamil – têm uma menor especifici-

dade para o leito vascular e possuem efeitos inotrópicos e cronotrópicos negativos, além de efeitos antiarrítmicos; podem precipitar, no entanto, a ICC e problemas de condução cardíaca.

Anlodipino

Genérico. Besilato de anlodipino.
Apresentações. Cpr de 5 e 10 mg.
Nomes comerciais. Amelovas®, Amlocor®, Amlodil®, Amlovasc®, Anlo®, Anlodibal®, Cordarex®, Cordipina®, Nemodine®, Nicord®, Norvasc®, Pressat®, Roxflan®, Tensodin®.
Apresentações. Cpr de 2,5, 5 e 10 mg.
Associações. Atmos® (anlodipino + enalapril: cps de 2,5 + 10 mg; 5 + 10 mg; 5 + 20 mg), Benicar-anlo® (olmesartano + anlodipino: cpr revestidos de 20 + 5 mg; 40 + 10 mg; 40 + 5 mg), Betalor® (anlodipino + atenolol: cpr de 5 + 25 mg; 5 + 50 mg), Caduet® (anlodipino + atorvastatina: cpr de 5 + 10 mg; 5 + 20 mg; 10 + 10 mg; 10 + 20 mg)), Diovan amlo FIX® (valsartano + anlodipino: cpr 80 + 5 mg; 160 + 5 mg), Lotar® (anlodipino + losartano: cpr 2,5 + 50 mg; 5 + 100 mg; 5 + 50 mg), Naprix A® (ramipril + anlodipino: cpr de 10 + 5 mg; 2,5 + 5 mg; 5 + 5 mg), Press plus® (anlodipino + benazepril: cps de 2,5 + 10 mg; 5 + 10 mg; 5 + 20 mg), Sinergen® (anlodipino + enalapril: cps de 2,5 + 10 mg; 5 + 20 mg; 5 + 10 mg).
Usos. HAS sistólica do idoso e como alternativa para HAS e angina estável.
Contraindicação. Hipersensibilidade aos componentes da fórmula.

Posologia

- *HAS*: 2,5-10 mg, diariamente.
- *Angina*: 5-10 mg, diariamente. Em idosos, iniciar com 2,5 mg/dia.
- *Dose máxima*: 10 mg/dia.

Modo de administração. VO. Pode ser administrado com ou sem alimentos.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção:* é adequada a partir do TGI. Não é afetada pelos alimentos.
- *Pico plasmático:* 6-12 h.
- *Duração de ação*: 24 h com o tratamento crônico.
- *Biodisponibilidade:* 64-90%.
- *Biotransformação*: metabolismo hepático, formando metabólitos inativos.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: 97%.
- *Meia-vida*: 45 h; prolongada em idosos e IH.
- *Eliminação*: urina (10% inalterada, 60% metabólitos).

Ajuste para função hepática e renal. Usar com cautela em pacientes com IH, iniciar com 2,5 mg/dia. Se DCE <15 mL/min: 50% da dose.
Efeitos adversos. Palpitações, hipotensão, taquicardia reflexa, cefaleia, rubor facial, edema de membros inferiores, constipação.
Interações. O anlodipino pode aumentar os níveis de aminofilina, fluvoxamina, mirtazapina, ropinirol e teofilina. O nível de anlodipino pode ser aumentado com antifúngicos azólicos, claritromicina, diclofenaco, doxiciclina, eritromicina, isoniazida, nefazodona, propofol e inibidores da protease. O nível de ciclosporina pode ser aumentado com o uso de anlodipino.
Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação. Não recomendado na lactação.

Comentários

- O anlodipino é um DHP mais recente e de longa ação que apresenta como vantagens em relação a DHP mais antigos um efeito mais prolongado, suave e não associado com taquicardia reflexa ou com aumento dos níveis de catecolaminas.

Diltiazem

Genérico. Cloridrato de diltiazem.
Apresentações. Cpr de 30 e 60 mg.
Nomes comerciais. Angiolong®, Balcor®, Balcor retard®, Cardizem®, Cardizem CD®, Cardizem SR®, Dilcor®, Diltipress®, Diltizem AP®, Incoril®.
Apresentações. Cpr de 30 e 60 mg; cpr de liberação retardada de 90, 120, 180, 240 e 300 mg.
Usos. HAS; angina de peito, angina vasoespástica; reentrada sinoatrial, taquicardia sinusal inapropriada, reentrada nodal AV, reentrada AV.
Contraindicações. Disfunção do nó sinusal, bloqueio AV de 2º ou 3º graus, choque cardiogênico, hipotensão arterial, ICC descompensada, *flutter* e fibrilação atrial em pacientes com síndrome de Wolff-Parkinson-White.
Posologia. 120-360 mg, VO, a cada 12 ou 24 h. Nos distúrbios arrítmicos: ataque de 0,25 mg/kg, EV; manutenção de 10 mg/h, EV, contínuo, ou 180-360 mg, VO, ao dia.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção:* 70-80%.
- *Pico plasmático:* 2-4 h.
- *Biodisponibilidade:* oral: 40-60%.
- *Biotransformação*: metabolismo hepático, intenso metabolismo de primeira passagem.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: 77-85%.
- *Meia-vida*: 4-7 h, prolongada na IR.
- *Eliminação*: urina e fezes (na forma de metabólitos).

Ajuste para função hepática e renal. Não é necessário ajuste nessas condições. Não é necessário dose suplementar após a diálise.
Efeitos adversos. Hipotensão, cefaleia, rubor facial, tontura, edema de membros inferiores, constipação, eritema multiforme, hiperplasia gengival, depressão da contratilidade miocárdica, bradicinesia, bloqueio AV.
Interações. O uso com amiodarona, betabloqueadores ou digoxina aumenta o risco de bradicardia. Aumenta o nível plasmático de digoxina, ciclosporina, bloqueadores dos canais de cálcio, derivados do ergot, sildenafil, tacrolimus e venlafaxina. O nível de diltiazem pode ser aumentado com o uso de inibidores da protease e antifúngicos azólicos. Fenobarbital, fenitoína, rifampicina e carbamazepina aumentam a depuração de diltiazem.
Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação. Não recomendado na lactação.

Comentários

- Apresenta menor potencial para diminuir a força de contração cardíaca do que o verapamil.

Felodipino

Genérico. Felodipino.
Apresentações. Cpr de 5 e 10 mg.
Nome comercial. Splendil®.
Apresentações. Cpr de 2,5, 5 e 10 mg.
Uso. HAS.
Contraindicação. Hipersensibilidade aos componentes da fórmula.
Posologia. 2,5-10 mg, a cada 24 h. Aumentar 5 mg/dia a cada 2 semanas. Dose usual na HAS: 2,5-20 mg, 1x/dia.
Modo de administração. VO, sem alimentos.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção:* completa (100%).
- *Duração de ação*: 24 h.
- *Biodisponibilidade:* 20%.
- *Biotransformação*: metabolismo hepático, intenso metabolismo de primeira passagem.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: 99%.

- *Meia-vida*: 15 h.
- *Eliminação*: urina (70% na forma de metabólitos) e fezes (10%).

Ajuste para função hepática e renal. Na disfunção hepática, iniciar com 2,5 mg/dia. Não é necessário ajuste na IR.
Efeitos adversos. Palpitações, hipotensão, taquicardia reflexa, cefaleia, rubor facial, edema de membros inferiores, constipação.
Interações. O nível de felodipino pode ser aumentado com antifúngicos azólicos, claritromicina, diclofenaco, doxiciclina, eritromicina, isoniazida, nefazodona, propofol, inibidores da protease. Podem afetar o metabolismo do felodipino e aumentar os seus efeitos: cetoconazol, itraconazol, ciclosporina. A carbamazepina diminui a biodisponibilidade do felodipino. A rifampicina aumenta o seu metabolismo.
Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação. Não recomendado na lactação.

Comentários

- Doses maiores do que 10 mg aumentam o potencial para edema periférico.
- Apresenta menor potencial para causar efeitos adversos do que o anlodipino.

Isradipino

Nome comercial e apresentação. Lomir SRO® (cps de 5 mg).
Uso. HAS.
Contraindicação. Hipersensibilidade aos componentes da fórmula.
Posologia. Cpr de pronta liberação: 2,5-10 mg, a cada 12 h. Cps de liberação prolongada: 5 mg, 1x/dia (máximo de 20 mg/dia).
Modo de administração. VO, com ou sem alimentos.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção:* 90-95%.
- *Pico plasmático:* 1-1,5 h.
- *Biodisponibilidade:* 15-24%.
- *Biotransformação*: metabolismo hepático, intenso metabolismo de primeira passagem.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: 95%.
- *Meia-vida*: 8 h.
- *Eliminação*: urina (metabólitos).

Ajuste para função hepática e renal. Não é necessário ajuste nessas condições clínicas.
Efeitos adversos. Palpitações, hipotensão, taquicardia reflexa, cefaleia, rubor facial, edema de membros inferiores, constipação.
Interações. O nível de isradipino pode ser aumentado com antifúngicos azólicos, claritromicina, diclofenaco, doxiciclina, eritromicina, isoniazida, nefazodona, propofol, inibidores da protease. O isradipino pode aumentar os efeitos adversos dos betabloqueadores. O cetoconazol e o itraconazol podem aumentar o nível sérico do isradipino. Pode causar diminuição dos efeitos da lovastatina.
Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação. Não recomendado na lactação.

Comentários

- É aproximadamente equivalente ao nifedipino em promover tolerância ao exercício.

Lacidipino

Nome comercial. Lacipil®.
Apresentação. Cpr de 4 mg.
Uso. HAS.
Contraindicação. Estenose aórtica grave.
Posologia. Iniciar com 2 mg, 1x/dia. A dose pode ser aumentada para 4 mg, 1x/dia, após 3-4 semanas. Dose máxima de 6 mg, 1x/dia.
Modo de administração. VO, pela manhã, com ou sem alimentos.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção:* rápida.

- *Pico plasmático:* 30-150 min.
- *Biodisponibilidade:* 10%.
- *Biotransformação*: metabolismo hepático de primeira passagem intenso.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: > 95%.
- *Meia-vida*: 13-19 h no estado de equilíbrio.
- *Eliminação*: fezes (70%) e urina.

Ajuste para função hepática e renal. Não é necessário ajuste nessas condições clínicas.
Efeitos adversos. São comuns cefaleia, vertigem, palpitação, rubor, desconforto no TGI, náusea, *rash*, poliúria, astenia, edema, aumento da fosfatase alcalina. Menos comumente, podem ocorrer hiperplasia gengival e piora da angina.
Interações. Potencial hipotensor aditivo com outros agentes anti-hipertensivos, como diuréticos, betabloqueadores e IECAs.
Gestação e lactação. Não há estudos na gestação. Deve ser utilizado na gestação e lactação apenas se o benefício para a mãe superar os riscos para o feto ou recém-nascido.

Comentários

- Utilizar com cautela em pacientes com prolongamento do intervalo QT ou com outras drogas com potencial para esse efeito; disfunção do nodo sinoatrial ou AV; angina instável, IAM recente.

Lercanidipino

Nome comercial. Zanidip®.
Apresentações. Cpr revestidos de 10 e 20 mg.
Uso. HAS.
Contraindicações. Gestação, lactação, disfunção hepática e renal (<10 mL/min) graves, obstrução no trato de saída do VE, angina instável.
Posologia. Iniciar com 10 mg, 1x/dia. A dose pode ser aumentada para 20 mg, 1x/dia, se necessário, após duas semanas.
Modo de administração. VO, pelo menos 15 minutos antes das refeições.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção:* completa.
- *Pico plasmático:* 1,5-3 h.
- *Biodisponibilidade:* baixa. Aumentada com a presença de alimentos.
- *Biotransformação*: metabolismo hepático de primeira passagem intenso.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: 98%.
- *Meia-vida*: 2-8 h.
- *Eliminação*: urina (50%).

Ajuste para função hepática e renal. Contraindicado na disfunção hepática e renal (<10 mL/min) graves.
Efeitos adversos. Rubor, edema periférico, taquicardia, cefaleia, tontura, astenia. Menos comuns: fadiga, náusea, vômito, diarreia, erupção cutânea, sonolência, mialgia, dor precordial.
Interações. Há risco de toxicidade digital quando associado com digoxina. Altas doses de cimetidina podem aumentar o seu efeito hipotensor. Interação com inibidores e indutores da enzima citocromo P-450 3A4 (cetoconazol, itraconazol, eritromicina, fluoxetina e fenitoína, carbamazepina, rifampicina, respectivamente). O uso concomitante com antiepilépticos pode reduzir o efeito anti-hipertensivo do lercanidipino.
Gestação e lactação. É contraindicado na gestação e lactação.

Manidipino

Nome comercial. Manivasc®.
Apresentações. Cpr de 10 e 20 mg.
Associação. Hipertil® (associado com delapril 30 mg).
Uso. HAS.
Contraindicação. Hipersensibilidade aos componentes da fórmula.
Posologia. Iniciar com 10 mg, 1x/dia. A dose pode ser aumentada para 20 mg, 1x/

dia, se o efeito hipotensivo for insuficiente, após 1-2 semanas.
Modo de administração. VO, após o café da manhã.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção:* é adequada. Sem interferência dos alimentos.
- *Pico plasmático:* 2-3,5 h.
- *Biotransformação*: metabolismo hepático de primeira passagem.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: 99%.
- *Eliminação*: fezes.

Ajuste para função hepática e renal. É prudente reduzir a dose na IH. Não é necessário ajuste na IR.
Efeitos adversos. Cefaleia, tonturas, vertigens, palpitação, calorões, edema. Com menos frequência: náusea, vômitos, boca seca, desconforto no TGI, erupção cutânea, mal-estar.
Interações. O uso com outros anti-hipertensivos pode potencializar o efeito do manidipino. A administração concomitante com cimetidina pode aumentar o efeito anti-hipertensivo. Pode haver um aumento do nível sérico da digoxina. Fenitoína, carbamazepina e fenobarbital podem reduzir o nível plasmático do manidipino.
Gestação e lactação. Uso contraindicado nessas condições.

Comentários

- Em idosos, podem ser necessárias doses menores.

Nifedipino

Farmácia popular. Nifedipina.
Apresentação. Cpr revestidos de 20 mg.
Nomes comerciais. Adalat®, Adalex retard®, Cardalin retard®, Dilaflux®, Dilaflux retard®, Dilavax®, Loncord®, Nidedicard®, Oxcord®, Oxcord retard®, Prenilan®, Prenilan RTD®.
Apresentações. Cpr liberação imediata de 10, 20, 30, 40 e 60 mg; cpr liberação prolongada de 10 e 20 mg.
Associação. Nifelat® (atenolol + nifedipina: cpr de 25 + 10 mg; 50 + 25 mg.
Usos. HAS, crise hipertensiva; angina estável.
Contraindicações. Anormalidades nodais sinoatriais ou AV; ICC; fase aguda do IAM.
Posologia. Na crise hipertensiva, 10 mg, mastigados e deglutidos; se necessário, administrar mais 10 mg decorridos 30 min. Dose usual: 20-60 mg, a cada 24 h. Dose máxima: 120-180 mg/dia.
Modo de administração. VO. Os comprimidos ou as cápsulas são rapidamente absorvidos, podendo ocorrer efeitos adversos vasodilatadores se forem ingeridos sem os alimentos. Administrá-los com refeições com baixo conteúdo de gordura pode reduzir esses efeitos.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Biodisponibilidade:* fórmula de liberação lenta: 65-86%.
- *Biotransformação*: metabolismo hepático.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: 92-98%.
- *Meia-vida*: 2,5 h.

Ajuste para função hepática e renal. Em pacientes com cirrose, a dose deve ser reduzida em 50%. Não é necessário ajuste na disfunção renal; não é necessário dose suplementar após a diálise.
Efeitos adversos. Ocorrem predominantemente no início do tratamento, sendo em geral leves e transitórios: palpitações, hipotensão, taquicardia reflexa, cefaleia, rubor facial, edema de membros inferiores, constipação.
Interações. O nível de nifedipino pode ser aumentado com antifúngicos azólicos, claritromicina, diclofenaco, doxiciclina, eritromicina, isoniazida, nefazodona, pro-

pofol, inibidores da protease. A digoxina pode aumentar o nível sérico do nifedipino e vice-versa. A cimetidina aumenta o seu efeito hipotensor.

Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação. Pode ser usado durante a lactação.

Comentários

- Deve-se ter controle rigoroso dos pacientes em diálise com HAS maligna ou urêmicos com hipovolemia, pois eles tendem a apresentar importante queda na PA devido à vasodilatação.
- Dentre os agentes DHP, é o único que apresenta potencial para diminuição da força de contração cardíaca.

Nimodipino

Genérico. Nimodipina.

Apresentação. Cpr revestidos de 30 mg.

Nomes comerciais. Eugerial®, Miocardil®, Neuron®, Nimobal®, Nimopax®, Nimotop®, Nimovas®, Noodipina®, Oxigen®, Vasodipina®.

Apresentações. Cpr revestidos de 30 mg; solução injetável de 50 mL com 0,2 mg/mL; gts de 40 mg/mL com 25 mL.

Uso. Espasmo arterial por hemorragia subaracnoide por ruptura de aneurisma cerebral.

Contraindicação. Hipersensibilidade aos componentes da fórmula.

Posologia. Espasmo arterial na hemorragia subaracnoide: 60 mg, a cada 4 horas, durante 21 dias, iniciando em até 96 horas depois do evento.

Modo de administração. VO. O melhor é tomar o comprimido uma hora antes ou duas horas após as refeições, mas pode ser ingerido com leite ou outros alimentos se ocorrer desconforto gástrico. A formulação parenteral é para uso EV em bomba de infusão contínua (iniciar com 0,5-1 mg/hora [15 μg/kg/hora] nas duas primeiras horas; se boa tolerância, prosseguir a infusão com 2 mg/hora [30 μg/kg/hora] a partir da segunda hora).

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção:* é rápida a partir do TGI.
- *Pico plasmático:* ~1 h.
- *Biodisponibilidade:* 13%.
- *Biotransformação*: metabolismo hepático.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: > 95%.
- *Meia-vida*: 1-2 h.
- *Eliminação*: urina (50%) e fezes (32%).

Ajuste para função hepática e renal. Na IH, reduzir a dose para 30 mg, 6x/dia. Usar com cautela na IR. Não é necessário dose suplementar após diálise.

Efeitos adversos. Os mais comuns incluem redução da PA sistêmica, cefaleia, *rash*, diarreia, desconforto abdominal. Menos comumente, podem ocorrer tontura, fraqueza, inquietação, agitação, agressividade, depressão, calor, rubor, vasodilatação, taquicardia, anemia, trombocitopenia, trombose.

Interações. O nimodipino potencializa os efeitos dos anti-hipertensivos. Cimetidina, omeprazol e ácido valproico aumentam o nível sérico de nimodipino. Usar com cautela com inibidores da 5-fosfodiesterase (sildenafil, valdenafil, tadalafil). Antifúngicos azólicos, claritromicina, diclofenaco, doxicilina, eritromicina, isoniazida, nefazodona, nicardipino, propofol, inibidores da protease, quinidina, telitromicina e verapamil também podem aumentar os seus efeitos. Carbamazepina, nevirapina, fenobarbital, fenitoína e rifamicina podem diminuir o seu nível sérico.

Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação. É secretada no leite materno, não recomendada na lactação.

Comentários

- Usar com cautela em pacientes em uso de anti-hipertensivos, com aumento da

pressão intracraniana, com insuficiência múltipla de órgãos ou com distúrbios da motilidade intestinal.
- Utilizar com cautela em pacientes que vinham em uso prolongado de anticonvulsivantes previamente.

Nitrendipino

Genérico. Nitrendipino.
Apresentações. Cpr revestidos de 10 e 20 mg.
Nomes comerciais. Caltren®, Nitrencord®.
Apresentações. Cpr de 10 e 20 mg.
Usos. HAS leve e moderada, como vasodilatador no tratamento das insuficiências coronarianas aguda e crônica, angina de peito e pós-IAM.
Contraindicação. Estenose aórtica avançada.
Posologia. Dose inicial de 10-20 mg/dia. A dose pode chegar a 40 mg/dia, a cada 12 h.
Modo de administração. VO, pela manhã.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Biodisponibilidade:* 16-23%.
- *Biotransformação*: metabolismo hepático, formando metabólitos inativos.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: 98%.
- *Meia-vida*: 4-5 h.

Ajuste para função hepática e renal. Sem informação na IH. Não é necessário ajuste na IR.
Efeitos adversos. Em doses elevadas, pode aumentar a frequência cardíaca e o débito cardíaco. Podem ocorrer rubor, cefaleia, edema de membros inferiores, náuseas, tonturas, cansaço, reações cutâneas e palpitações.
Interações. Antifúngicos azólicos, claritromicina, diclofenaco, doxicilina, eritromicina, isoniazida, nefazodona, nicardipino, propofol, inibidores da protease, quinidina, telitromicina e verapamil podem aumentar os seus efeitos. Carbamazepina, nevirapina, fenobarbital, fenitoína e rifamicina podem diminuir o seu nível sérico.
Gestação e lactação. Não usar.

Verapamil

Genérico. Cloridrato de verapamil.
Apresentações. Cpr de 80, 120 e 240 mg; cpr revestidos de 80 mg.
Farmácia popular. Verapamila (cloridrato).
Apresentação. Cpr de 80 mg.
Nomes comerciais. Cordilat®, Dilacoron®, Vasoton®, Veraval®.
Apresentações. Cpr de liberação prolongada com 80, 120 e 240 mg; amp de 2 mL com 5 mg.
Usos. HAS leve a moderada; angina de peito; reentrada sinoatrial, taquicardia sinusal inapropriada, reentrada nodal AV, reentrada AV; juntamente com betabloqueadores, é o fármaco de escolha para miocardiopatia hipertrófica.
Contraindicações. Disfunção do nó sinusal, bloqueio AV de 2º ou 3º graus, choque cardiogênico, hipotensão arterial, ICC descompensada, *flutter* e fibrilação atrial em pacientes com síndrome de Wolff-Parkinson-White.

Posologia

- *HAS* (verapamil de liberação prolongada): 120-240 mg, a cada 12 ou 24 h.
- *Angina*: 40-80 mg, a cada 12 h.
- *Distúrbios arrítmicos*: dose de ataque de 5-10 mg, EV, e manutenção de 160-480 mg/dia, a cada 12 ou 24 h.

Modo de administração. EV ou VO. Ingerir com alimentos ou leite para minimizar os efeitos gastrintestinais.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção:* é rápida e completa a partir do TGI.

- *Pico de ação*: oral: 1-2 h.
- *Duração de ação*: oral: 6-8 h.
- *Biodisponibilidade:* 20-35%.
- *Biotransformação*: intenso metabolismo hepático de primeira passagem.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: 90%.
- *Meia-vida*: 3-7 h.
- *Eliminação*: urina.

Ajuste para função hepática e renal. Na cirrose, reduzir a dose para 20-50% da dose usual e monitorar o eletrocardiograma (ECG). Se DCE <10 mL/min: usar 50-75% da dose normal. Não é necessário dose suplementar após diálise.
Efeitos adversos. Hipotensão, cefaleia, rubor facial, tontura, edema de membros inferiores, constipação, eritema multiforme, hiperplasia gengival, depressão da contratilidade miocárdica, bradicinesia, bloqueio AV.
Interações. Aumenta o nível plasmático de digoxina e quinidina. O risco de depressão da contratilidade cardíaca é aumentado com o uso concomitante com disopiramida. Bloqueadores de H2, teofilina, prazosina e ciclosporina aumentam o nível plasmático de verapamil. Fenobarbital, rifampicina e carbamazepina aumentam a sua depuração.
Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação. Evitar na lactação.

Comentários

- Comparado ao diltiazem, apresenta maior potencial em diminuir a força de contração cardíaca.

ANTAGONISTAS DOS RECEPTORES DA ANGIOTENSINA II

Os antagonistas dos receptores da angiotensina II (ARA II) são fármacos que inibem o sistema renina-angiotensina-aldosterona por meio do antagonismo competitivo pelos receptores AT1, não atuando no sistema da bradicinina.

Essa característica faz com que os ARA II tenham perfis de ação e efeitos adversos diferentes daqueles dos IECAs. São indicados como substitutivos aos IECAs, quano estes não são tolerados pelos seus efeitos adversos. A hiperpotassemia observada com essa classe costuma ser em menor grau do que com os IECAs. Aumentos exagerados da creatinina ou do potássio sérico devem levar à suspensão da medicação. Assim como os IECAs, estão contraindicados na gestação.

Candesartano

Nomes comerciais. Atacand®, Blopress®.
Apresentações. Cps ou cpr de 8 e 16 mg.
Associação. Atacand HCT (candesartano + HCTZ: cpr de 16 + 12,5 mg; 8 + 12,5 mg).
Usos. HAS, ICC.
Contraindicação. Hipersensibilidade aos componentes da fórmula.

Posologia

- *HAS*: 8-32 mg, a cada 24 h.
- *ICC*: iniciar com 4 mg/dia e ir dobrando a dose a cada duas semanas; a dose-alvo é de 32 mg/dia no paciente com ICC.

Modo de administração. VO, com ou sem alimentos.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Biodisponibilidade:* ~42%. Não é afetada pelos alimentos.
- *Biotransformação*: o candesartano cilexetil é rápida e completamente hidrolisado para o composto ativo candesartano durante sua absorção no trato

gastrintestinal. Mínimo metabolismo hepático (metabólito inativo).
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: > 99%.
- *Meia-vida*: 9 h.
- *Eliminação*: urina inalterada (60%) e bile (40%).

Ajuste para função hepática e renal. Uso contraindicado na IH grave ou na colestase. Não é necessário ajuste na disfunção renal.
Efeitos adversos. Geralmente, muito bem tolerado. Podem ocorrer hiperpotassemia, cefaleia, hipotensão, congestão nasal, tosse.
Interações. A administração conjunta com diuréticos poupadores de potássio, IECAs, betabloqueadores e AINEs potencializa o seu efeito hipercalêmico. A toxicidade do lítio pode ser aumentada.
Gestação e lactação. Categoria de risco C no 1º trimestre e D no 2º/3º trimestres de gestação. É contraindicado na lactação.

Comentários

- É recomendada monitoração periódica dos níveis de potássio, creatinina e ácido úrico quando administrado em pacientes com IR.
- Usar com cautela na estenose bilateral de artéria renal.

Irbesartano

Nomes comerciais. Aprovel®, Avapro®.
Apresentações. Cpr de 150 e 300 mg.
Associação. Aprozide® (HCTZ + irbersatano: cpr de 12,5 + 150 mg; 12,5 + 300 mg).
Usos. HAS, tratamento da nefropatia diabética em pacientes com DM tipo 2.
Contraindicação. Hipersensibilidade aos componentes da fórmula.
Posologia. 150-300 mg, a cada 24 h. Dose máxima de 300 mg/dia. A dose-alvo é de 300 mg/dia.
Modo de administração. VO, com ou sem alimentos.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Biodisponibilidade:* 60-80%. Não influenciada pelos alimentos.
- *Biotransformação*: metabolismo hepático, formando metabólito inativo.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: > 90%.
- *Meia-vida*: 11-15 h.

Ajuste para função hepática e renal. Sem informação na IH. Não é necessário ajuste na disfunção renal.
Efeitos adversos. Muito bem tolerado. Entretanto, podem ocorrer hiperpotassemia, hipotensão, tontura, congestão nasal e tosse.
Interações. Não foi relatada nenhuma interação de relevância clínica. O seu metabolismo não depende das enzimas do citocromo P-450. A administração conjunta com diuréticos poupadores de potássio, IECAs, betabloqueadores e AINEs potencializa o seu efeito hipercalêmico.
Gestação e lactação. Categoria de risco C no 1º trimestre e D no 2º/3º trimestres de gestação. Não usar na lactação.

Comentários

- É recomendada monitoração periódica dos níveis de potássio, creatinina e ácido úrico quando administrado em pacientes com IR.
- Usar com cautela na estenose bilateral de artéria renal.

Losartano

Genérico e apresentações. Losartan potássico (cpr ou cps de 50 mg); Losartana potássica (cpr ou cps de 50 mg); Losartana + hidroclorotiazida (cpr revestidos de 100 + 25 mg; 50 + 12,5 mg).
Nomes comerciais. Aradois®, Cardvita®, Corus®, Cozaar®, Lorsacor®, Losartec®, Losartion®, Losatal®, Torlós®, Valtrian®, Zaapress®.
Apresentações. Cpr de 12,5, 25, 50 e 100 mg.

Associações. Aradois H® (losartano + HCTZ: cpr revestidos de 100 + 25 mg; 50 + 12,5 mg), Cardvita H® (losartano + HCTZ: cpr revestidos de 100 + 25 mg; 50 + 12,5 mg), Corus-H® (losartano + HCTZ: cpr revestidos de 100 + 25 mg; 50 + 12,5 mg), Hyzaar® (losartano + HCTZ: cpr revestidos de 100 + 25 mg; 50 + 12,5 mg), Losar HCT® (losartano + HCTZ: cpr revestidos de 50 + 12,5 mg), Torlós-H® (losartano + HCTZ: cpr revestidos de 50 + 12,5 mg).
Usos. HAS, ICC, tratamento da nefropatia diabética em pacientes com DM tipo 2.
Contraindicação. Hipersensibilidade aos componentes da fórmula.

Posologia

- *HAS*: 25-100 mg, a cada 12 ou 24 h. Em pacientes sob alto risco de hipotensão ou depleção de volume, a dose inicial deve ser de 25 mg.
- *ICC*: dose inicial de 12,5 mg/dia.
- *Nefropatia diabética*: 50 mg, 1x/dia, podendo ser aumentado para 100 mg/dia de acordo com o controle pressórico.

Modo de administração. VO, com ou sem alimentos.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Biodisponibilidade:* 33%. Não é afetada pelos alimentos.
- *Biotransformação*: metabolismo hepático, formando um metabólito ativo 10-20x mais potente.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: > 98%.
- *Meia-vida*: 6-9 h.
- *Eliminação*: urina e bile.

Ajuste para função hepática e renal. Na disfunção hepática, iniciar com 25 mg/dia. Não é necessário ajuste na IR.
Efeitos adversos. Hiperpotassemia, hipotensão, tontura, congestão nasal. Raramente, podem ocorrer tosse e angioedema.
Interações. A administração conjunta com diuréticos poupadores de potássio, IECAs, betabloqueadores e AINEs potencializa o seu efeito hipercalêmico. Os AINEs podem diminuir a eficácia do losartano.
Gestação e lactação. Categoria de risco C no 1º trimestre e D no 2º/3º trimestres de gestação. Não recomendado na lactação.

Comentários

- O losartano aumenta a excreção renal de ácido úrico. É recomendada monitoração periódica dos níveis de potássio, creatinina e ácido úrico quando administrado em pacientes com IR e ICC.
- Usar com cautela na estenose bilateral de artéria renal.

Olmesartano

Nomes comerciais. Benicar®, Olmetec®.
Apresentações. Cpr de 20 e 40 mg.
Associações. Benicar anlo® (olmesartano + anlodipino: cpr revestidos de 5 + 20 mg; 10 + 40 mg; 5 + 40 mg), Benicar HCT® (olmesartano + HCTZ: cpr de 20 + 12,5 mg; 40 + 12,5 mg; 40 + 25 mg), Olmetec HCT® (olmesartano + HCTZ: cpr de 20 + 12,5 mg; 40 + 12,5 mg; 40 + 25 mg).
Uso. HAS.
Contraindicação. Hipersensibilidade aos componentes da fórmula.
Posologia. Dose inicial usual de 20 mg/dia, que pode ser aumentada para 40 mg/dia após duas semanas de uso.
Modo de administração. VO, com ou sem alimentos.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Biodisponibilidade:* 26%.
- *Biotransformação*: o olmesartano medoxomila é hidrolisado no trato gastrintestinal ao composto ativo olmesartano.

- *Ligação a proteínas plasmáticas*: 99%.
- *Meia-vida*: 13 h.
- *Eliminação*: urina (35-50%) na forma inalterada; fezes (50-65%).

Ajuste para função hepática e renal. Não é necessário ajuste na disfunção hepática e renal.
Efeitos adversos. Tontura, cefaleia, hiperglicemia, hipertrigliceridemia, diarreia, lombalgia, aumento da creatinofosfoquinase (CPK), hematúria, bronquite, faringite, rinite, sinusite, síndrome gripal.
Interações. A administração conjunta com diuréticos poupadores de potássio, IECAs, betabloqueadores e AINEs potencializa o seu efeito hipercalêmico. Os AINEs podem diminuir a eficácia do olmesartano.
Gestação e lactação. Categoria de risco C no 1º trimestre e D no 2º/3º trimestres de gestação. Não usar na lactação (contraindicado).

Comentários

- É recomendada monitoração periódica dos níveis de potássio, creatinina e ácido úrico quando administrado em pacientes com IR e ICC.
- Usar com cautela na estenose bilateral de artéria renal.

Telmisartano

Nome comercial. Micardis®.
Apresentações. Cpr de 40 e 80 mg.
Associação. Micardis HCT® (telmisartano + HCTZ: 40 + 12,5 mg; 80 + 12,5 mg).
Uso. HAS.
Contraindicação. Hipersensibilidade aos componentes da fórmula.
Posologia. 20-80 mg, a cada 24 h.
Modo de administração. VO, com ou sem alimentos.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Pico plasmático:* 0,5-1 h.
- *Meia-vida*: 24 h.
- *Biodisponibilidade:* 42-58%.
- *Ligação a proteínas plasmáticas:* > 99,5%.
- *Biotransformação*: metabolismo hepático, formando metabólitos inativos.
- *Eliminação*: bile (97%).

Ajuste para função hepática e renal. O uso deve ser cuidadoso na IH. Não é necessário ajuste na IR.
Efeitos adversos. Hipotensão, edema periférico, cefaleia, tontura, fadiga, diarreia, dispepsia, náuseas, dor abdominal, infecção de trato urinário, lombalgia, mialgia, infecções de trato respiratório superior, sinusite, faringite, tosse, síndrome gripal.
Interações. A administração conjunta com diuréticos poupadores de potássio, IECAs, betabloqueadores e AINEs potencializa o seu efeito hipercalêmico. O telmisartano diminui a concentração de varfarina, mas sem alterar o INR.
Gestação e lactação. Categoria de risco C no 1º trimestre e D no 2º/3º trimestres de gestação. Não recomendado na lactação.

Comentários

- Monitoração periódica dos níveis de potássio, creatinina e ácido úrico.
- Usar com cautela na estenose bilateral de artéria renal.

Valsartano

Nome comercial. Diovan®.
Apresentações. Cpr de 40, 80 e 160 mg.
Associações. Diocomb SI® (valsartano + sinvastatina: 160 + 10 mg; 160 + 20 mg; 80 + 10 mg; 80 + 20 mg), Diovan anlo® (valsartano + anlodipino: cpr de 160 + 5 mg; 80 + 5 mg), Diovan anlo fix® (valsartano + anlodipino: cpr de 160 + 5 mg; 80 + 5 mg; 160 + 10 mg; 320 + 5 mg; 320 + 10 mg), Diovan HCT® (HCTZ + valsartano: cpr de 160 + 12,5 mg; 160

+ 25 mg; 80 + 12,5 mg; 320 + 12,5 mg; 320 + 25 mg).
Usos. HAS, ICC.
Contraindicação. Hipersensibilidade aos componentes da fórmula.

Posologia

- *HAS*: 80-320 mg, a cada 24 h.
- *ICC*: dose inicial de 40 mg/dia. Dose máxima de 320 mg/dia.

Modo de administração. VO, com ou sem alimentos.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Pico plasmático:* 2-4 h.
- *Biodisponibilidade:* 25%. Reduzida em até 40% na presença de alimentos.
- *Biotransformação*: metabolismo hepático, formando metabólito inativo.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: 95%.
- *Meia-vida*: 9 h.
- *Eliminação*: fezes (83%) e urina (13%) na forma de droga inalterada.

Ajuste para função hepática e renal. Utilizar metade das doses preconizadas na disfunção hepática moderada a grave. Não é necessário ajuste na disfunção renal.
Efeitos adversos. Geralmente bem tolerado. Podem ocorrer cefaleia, tontura, hipotensão e hipercalemia.
Interações. A administração conjunta com diuréticos poupadores de potássio, IECAs, betabloqueadores e AINEs potencializa o seu efeito hipercalêmico.
Gestação e lactação. Categoria de risco C no 1º trimestre e D no 2º/3º trimestres de gestação. Não recomendado na lactação.

Comentários

- É recomendada monitoração periódica dos níveis de potássio, creatinina e ácido úrico quando administrado em pacientes com IR e ICC.
- Usar com cautela na estenose bilateral de artéria renal.

INIBIDOR DIRETO DA RENINA

O alisquireno é uma substância não peptídica de baixo peso molecular que inibe diretamente a renina e bloqueia a produção de angiotensina I. Ocorre aumento da concentração de renina pela ausência de *feedback* negativo exercido pela angiotensina II sobre a síntese de renina.

Alisquireno

Nome comercial. Rasilez®.
Apresentações. Cpr de 150 e 300 mg.
Uso. HAS.
Contraindicações. Não existe experiência de uso em pacientes com estenose bilateral das artérias renais; história de hipersensibilidade ou angioedema.
Posologia. HAS: 150-300 mg, 1x/dia.
Modo de administração. VO, de preferência com alimentação leve, mas evitar suco de uva.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Pico plasmático:* 2-5 h.
- *Biotransformação*: 1,4% da dose sofre metabolismo hepático.
- *Meia-vida*: 40 h.
- *Eliminação*: fezes (78% inalterado).

Ajuste para função hepática e renal. Usar com cautela na disfunção moderada e não utilizar na disfunção grave. Desnecessário ajuste na disfunção renal, porém com risco de hipercalemia na presença de função renal diminuída ou diabete.
Efeitos adversos. Diarreia, angioedema, *rash* cutâneo, insuficiência renal aguda, hipotensão.
Interações. A furosemida tem a sua concentração plasmática reduzida; ciclospo-

rina, quinidina, verapamil e outros inibidores potentes da glicoproteína P aumentam a concentração do alisquireno; risco de hipercalemia com uso concomitante de IECAs. Pode diminuir a biodisponibilidade da digoxina.

Gestação e lactação. Não recomendado.

Comentários

- Seu uso tem sido proposto para duplo bloqueio do sistema renina-angiotensina; porém, em ensaio clínico, não houve benefício com a associação de alisquireno com IECA.
- Relatos de casos de insuficiência renal, hipercalemia e prolongamento do intervalo QT têm sido publicados.

ANTAGONISTAS α1

Os receptores α1-adrenérgicos são alvos de fármacos como a prazosina e seus análogos – doxazosina e terazosina. A inibição competitiva de tais receptores causa vasodilatação arteriolar e venosa, com redução da resistência vascular periférica e do retorno venoso e consequente queda da pressão arterial.

Os antagonistas α1 são benéficos na diminuição da resistência à insulina e no tratamento do prostatismo. Seu maior efeito colateral é a hipotensão postural. São anti-hipertensivos úteis em pacientes idosos com prostatismo. Não devem ser utilizados como monoterapia por estarem associados ao desencadeamento de insuficiência cardíaca.

Doxazosina

Genérico. Mesilato de doxazosina.
Apresentações. Cpr de 2 e 4 mg.
Nomes comerciais. Carduran®, Carduran XL®, Unoprost®, Zoflux®.
Apresentações. Cpr de 1, 2 e 4 mg; cpr de liberação prolongada de 4 mg.
Usos. HAS, hiperplasia prostática benigna (HPB).
Contraindicação. Hipersensibilidade aos componentes da fórmula.
Posologia. HAS: 1-16 mg/dia, 1x/dia. Iniciar com 1 mg/dia para os comprimidos de liberação imediata e com 4 mg/dia para os de liberação prolongada. HPB: 4-8 mg/dia. Iniciar com 1 mg/dia para os comprimidos de liberação imediata e com 4 mg/dia para os de liberação prolongada.
Modo de administração. VO. Sem informação sobre a ingestão dos comprimidos com alimentos.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Pico plasmático:* 2-3 h.
- *Duração de ação*: > 24 h.
- *Biotransformação*: metabolismo hepático.
- *Meia-vida*: 22 h.
- *Eliminação*: urina (9%) e fezes (63%).

Ajuste para função hepática e renal. Usar com cautela na disfunção hepática moderada e não utilizar na disfunção grave. É desnecessário ajuste na disfunção renal.
Efeitos adversos. Hipotensão e síncope são comuns. Podem ocorrer hipotensão postural, cefaleia, tontura, astenia, edema, palpitação, desconforto torácico, sonolência, ansiedade, disfunção sexual, dor abdominal, náuseas.
Interações. O uso concomitante de bloqueadores da 5-fosfodiesterase (sildenafil) não é recomendado por seu efeito hipotensor aditivo.
Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação. Não recomendado na lactação.

Comentários

- Os efeitos ortostáticos ocorrem mais comumente após 30 min e 2 h a partir da administração da medicação.
- Doses acima de 4 mg/dia são fortemente associadas a efeitos posturais.
- Não está indicado como monoterapia no tratamento inicial de hipertensão por ser menos eficaz do que diuréticos tiazídicos.

Prazosina

Nome comercial. Minipress SR®.
Apresentações. Cps de 1, 2 e 4 mg.
Usos. HAS, hiperplasia prostática benigna.
Contraindicação. Hipersensibilidade aos componentes da fórmula.

Posologia

- *HAS*: 3-15 mg/dia, 2-3x/dia.
- *HPB*: 2 mg, 2x/dia.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção:* é adequada a partir do TGI.
- *Início de ação*: ~2 h.
- *Duração de ação*: 10-24 h.
- *Biodisponibilidade:* 43-82%.
- *Biotransformação*: metabolismo hepático.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: 92-97%.
- *Meia-vida*: 2-4 h; prolongada na IC.
- *Eliminação*: urina (6-10% inalterada).

Ajuste para função hepática e renal. Utilizar com cautela na IH. Desnecessário ajuste na IR.
Efeitos adversos. Hipotensão e síncope são comuns. Podem ocorrer hipotensão postural, cefaleia, tontura, astenia, edema, palpitação, desconforto torácico, sonolência, ansiedade, disfunção sexual, dor abdominal, náuseas.
Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação. Indefinida na lactação.

Terazosina

Nome comercial. Hytrin®.
Apresentações. Cpr de 2 e 5 mg.
Usos. HAS, hiperplasia prostática benigna.
Contraindicação. Hipersensibilidade aos componentes da fórmula.

Posologia

- *HAS*: 1-20 mg/dia, 1-2x/dia; iniciar com 1 mg/dia.
- *HPB*: iniciar com 1 mg/dia; a maioria dos pacientes requerem 10 mg/dia; ajustar a cada 4-6 semanas.

Modo de administração. VO, com ou sem alimentos, ao deitar.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Pico plasmático:* ~1 h.
- *Início de ação*: 1-2 h.
- *Biotransformação*: metabolismo hepático.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: 90-95%.
- *Meia-vida*: 12 h.
- *Eliminação*: fezes (60%) e urina (40%).

Ajuste para função hepática e renal. Usar com cautela na IH. Desnecessário ajuste na disfunção renal.
Efeitos adversos. Hipotensão e síncope são comuns. Podem ocorrer hipotensão postural, cefaleia, tontura, astenia, edema, palpitação, desconforto torácico, sonolência, ansiedade, disfunção sexual, dor abdominal, náuseas.
Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação. Indefinida na lactação.

Comentários

- Doses divididas podem ser mais eficazes no controle da pressão arterial.

VASODILATADORES CENTRAIS

A clonidina e a metildopa são agentes anti-hipertensivos centrais. Agem por meio do agonismo sobre os receptores α2-adrenérgicos, que ativam neurônios inibitórios, determinando a redução do estímulo para o sistema nervoso simpático; portanto, diminuem o débito cardíaco, a frequência cardíaca e a resistência vascular periférica.

Esses fármacos são eficazes em associações nos pacientes com hipertensão de difícil controle. Os efeitos colaterais limitam o seu uso. Os mais comuns são hipotensão postural, boca seca, depressão e rebote. Deve haver cuidado ao combiná-los com betabloqueadores, pois podem causar bradicardia e aumento dos efeitos adversos.

Clonidina

Nome comercial. Atensina®.
Apresentações. Cpr de 0,10, 0,15 ou 0,20 mg.
Usos. HAS e urgências hipertensivas.
Contraindicação. Hipersensibilidade aos componentes da fórmula.

Posologia

- *HAS*: 0,1(dose inicial)-0,8 mg/dia, 2x/dia.
- *Urgências hipertensivas*: dose inicial de 0,1-0,2 mg, seguido por dose adicional de 0,1 mg a cada hora (dose máxima de 0,6 mg).

Modo de administração. VO. Sem informação da relação da administração com os alimentos.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Pico plasmático:* 2-4 h.
- *Início de ação*: oral: 0,5-1 h.
- *Duração de ação*: 6-10 h.
- *Biodisponibilidade:* 75-95%.
- *Biotransformação*: metabolismo hepático, formando metabólitos inativos. Sofre circulação êntero-hepática.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: 20-40%.
- *Meia-vida*: 6-20 h; 18-41 h na IR.
- *Eliminação*: urina (65%; 32% inalterada), fezes (22%).

Ajuste para função hepática e renal. Sem informação na IH. Se DCE < 10 mL/min: a dose deve ser reduzida em até 50%, mantendo-se os intervalos entre cada dose.
Efeitos adversos. Boca seca, sedação, disfunção sexual, bradicardia, hipotensão postural. A suspensão abrupta do tratamento pode causar síndrome de retirada, caracterizada por exacerbação da atividade simpática e efeito rebote na pressão arterial.
Interações. Evitar o uso com antidepressivos tricíclicos e AINEs, pois inibem o efeito anti-hipertensivo da clonidina. O uso concomitante de betabloqueadores e antidepressivos tricíclicos potencializa a síndrome de retirada. A clonidina pode aumentar o nível sérico da ciclosporina.
Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação. Não recomendada na lactação.

Comentários

- A administração aguda de clonidina tem sido usada no diagnóstico diferencial de feocromocitoma.
- Nos pacientes com HAS primária, a concentração plasmática de norepinefrina é suprimida após uma dose simples de clonidina, o que não ocorre na maioria dos pacientes com feocromocitoma.
- Pode causar positividade no teste de Coombs.
- Utilizar com cautela em pacientes com doença cardiovascular grave ou instabilidade hemodinâmica.

Metildopa

Genérico. Metildopa.

Apresentações. Cpr de 250 e 500 mg.
Farmácia popular. Metildopa.
Apresentações. Cpr revestidos de 250 e 500 mg.
Nomes comerciais. Aldomet®, Alfusina®, Metilpress®, Metilvita®.
Apresentações. Cpr de 250 e 500 mg.
Uso. HAS.
Contraindicações. Doença de Parkinson, angina, feocromocitoma, história de depressão, doença hepática ativa.
Posologia. HAS: iniciar com 250 mg, 2-3x/dia; aumentar a dose a cada 2 dias se necessário. A dose usual é de de 250-1.000 mg/dia, dividida em duas tomadas.
Modo de administração. VO; sem informação com a alimentação.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Pico plasmático:* 2-3 h.
- *Meia-vida*: 2 h; 4-6 h na IR.
- *Eliminação*: urina.

Ajuste para função hepática e renal. Não utilizar em indivíduos com comprometimento da função hepática. Pacientes com IR devem receber as doses com intervalos mínimos de 12 h.
Efeitos adversos. Sedação transitória, fadiga, depressão, boca seca, redução da libido, síndromes extrapiramidais, hiperprolactinemia, ginecomastia, lactorreia, bradicardia, bloqueio sinoatrial, hepatotoxicidade, hepatite, anemia hemolítica, teste de Coombs positivo, leucopenia, trombocitopenia, lúpus eritematoso sistêmico, erupções granulomatosas na pele, miocardite, pancreatite, diarreia e má absorção.
Interações. A metildopa pode aumentar o nível sérico do lítio. Os IMAOs podem diminuir a resposta simpática.
Gestação e lactação. Categoria de risco B na gestação. É o fármaco de escolha no tratamento da HAS durante a gestação. É segura na lactação.

Comentários

- Realizar prova de função hepática, teste de Coombs e hemograma no início da terapia e periodicamente.
- Pode interferir na mensuração do ácido úrico urinário e do nível sérico de creatinina.
- Terapia geralmente associada a diuréticos.

VASODILATADORES DIRETOS

Sob a denominação de vasodilatadores diretos estão a hidralazina, o minoxidil e o nitroprussiato de sódio. Todos eles causam relaxamento da musculatura lisa arteriolar, dependentes de ATP, causando vasodilatação. Uma ativação simpática reflexa leva a taquicardia e edema periférico.

Normalmente, são utilizados com outras medicações em pacientes com hipertensão de difícil controle. A hidralazina no tratamento crônico em altas doses pode levar a uma síndrome semelhante ao lúpus. Também é usada na hipertensão grave aguda na gravidez.

O minoxidil, quando utilizado cronicamente, causa hirsutismo. Está indicado principalmente no tratamento de hipertensão em pacientes com insuficiência renal crônica.

O nitroprussiato de sódio é um vasodilatador capaz de produzir óxido nítrico; ao contrário dos demais vasodilatadores diretos, é capaz de atuar nos vasos de capacitância, de causar apenas modesta elevação da frequência cardíaca e de diminuir a demanda miocárdica por oxigênio.

Hidralazina

Nomes comerciais e apresentações. Apresolina® (drg de 25 e 50 mg), Nepresol® (amp de 1 mL com 20 mg).
Usos. Emergências hipertensivas, ICC, hipertensão secundária à pré-eclâmpsia/eclâmpsia.

Contraindicação. Doença valvar mitral reumática.

Posologia

- *HAS*: a dose oral é 25-100 mg/dia, 2x/dia. A dose máxima recomendada é de 200 mg/dia.
- *ICC*: iniciar com 10-25 mg, 3-4x/dia; dose-alvo de 225-300 mg/dia em doses divididas, associada com dinitrato de isossorbida.
- *Emergências hipertensivas*: dose inicial de 10-20 mg, a cada 4-6 h, EV (diluir 100 mg em 200 mL de SF ou SG a 5%, infusão EV de 10-20 mg/h).
- *Pré-eclâmpsia*: iniciar com 5 mg, EV. Após, 5-10 mg a cada 20 min, conforme a necessidade.

Modo de administração. VO, administrar com os alimentos. A injeção deve ser aplicada durante 1 minuto; há o risco de hipotensão.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Início de ação*: oral: 20-30 min; EV: 5-20 min.
- *Duração de ação*: oral: > 8 h.
- *Biodisponibilidade:* 30-50%, aumentada com os alimentos.
- *Biotransformação*: metabolismo hepático, extenso metabolismo de primeira passagem.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: 85-90%.
- *Meia-vida*: 2-8 h; 7-16 h na doença renal terminal.
- *Eliminação*: urina (14% inalterada).

Ajuste para função hepática e renal. Sem informação na IH. Na disfunção renal, DCE 10-50 mL/min: administrar a cada 8 h; DCE < 10 mL/min: administrar a cada 12-24 h em acetiladores lentos e a cada 8-16 horas em acetiladores rápidos.

Efeitos adversos. Hipotensão postural, palpitação, cefaleia, exacerbação da angina, taquicardia, indução do lúpus eritematoso sistêmico (quando em altas doses).

Interações. Os IMAOs devem ser usados com cautela. A hidralazina pode aumentar o nível de betabloqueadores. O propranolol pode aumentar o nível sérico de hidralazina.

Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação. A forma oral é usada no tratamento da HAS crônica, assim como da pré-eclâmpsia. É segura na lactação.

Comentários

- É recomendável realizar hemograma e titulação de anticorpos antinucleares no início do tratamento e periodicamente.
- A dose máxima de hidralazina que previne a indução de lúpus eritematoso sistêmico é de 200 mg/dia.
- É aconselhável incluir na terapia um betabloqueador e um diurético.

Minoxidil

Nome comercial. Loniten®.

Apresentação. Cpr de 10 mg.

Usos. Formas graves de HAS refratárias e urgências hipertensivas; tratamento da alopecia androgenética (uso tópico).

Contraindicações. Feocromocitoma, dissecção aórtica, fase aguda do IAM.

Posologia. HAS: iniciar com 5 mg/dia, aumentando gradualmente a dose a cada 3 dias conforme a necessidade e até a dose máxima de 100 mg/dia; a dose usual na HAS é de 2,5-80 mg/dia, em duas doses divididas.

Modo de administração. VO (sem informação sobre a ingestão concomitante com os alimentos).

Parâmetros farmacocinéticos

- *Início de ação*: oral: ~30 min.
- *Pico de ação*: 2-8 h.
- *Duração de ação*: 2-5 dias.
- *Biodisponibilidade:* oral: 90%.

- *Biotransformação*: metabolismo hepático (88%).
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: nenhuma.
- *Meia-vida*: 3,5-4,2 h.
- *Eliminação*: urina (12% inalterada).

Ajuste para função hepática e renal. Sem informação na IH. Desnecessário ajuste na IR.
Efeitos adversos. Taquicardia, derrame pericárdico, angina, inversão de onda T, hipertricose, retenção hídrica. Raramente, erupções cutâneas, síndrome de Stevens-Johnson, intolerância à glicose e trombocitopenia.
Interações. Sem interações significativas.
Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação.

Comentários

- É aconselhável o seu uso associado a um diurético e a um betabloqueador.

Nitroprussiato de sódio

Nome comercial. Nipride®.
Apresentação. Frasco de 2 mL com 50 mg.
Usos. Crises hipertensivas. Situações em que se deseja reduzir agudamente a pré e/ou a pós-carga: dissecção aórtica, aumento do débito cardíaco na ICC.
Contraindicações. IC de alto débito, coartação de aorta, fístula arteriovenosa.
Posologia. Dose inicial de 0,3-0,5 μg/kg/min. A dose usual é de 3 μg/kg/dia. Dose máxima de 10 μg/kg/min.
Modo de administração. EV em bomba de infusão contínua (diluídos 100 mg em 250 mL de SG a 5%). Os frascos de infusão e tubos devem ser protegidos da luz.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Início de ação*: 30 segundos.
- *Pico de ação*: 2 min.
- *Duração de ação*: 1-10 min.
- *Biotransformação*: metabolismo a tiocianeto.
- *Meia-vida*: < 10 min; tiocianeto: 2,7-7 dias.
- *Eliminação*: urina (como tiocianeto).

Ajuste para função hepática e renal. Usar com cautela na IH. A administração prolongada (por mais de 72 h) deve ser evitada na IR, devido ao risco de acúmulo de tiocianeto.
Efeitos adversos. Náuseas, vômitos, sudorese, cefaleia, vertigem, palpitação, tremores musculares, desconforto retroesternal, dor abdominal. Deve-se diminuir a velocidade de infusão ou interrompê-la temporariamente. O acúmulo de tiocianeto leva à acidose.
Interações. Sem interações significativas.
Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação. Indefinido na lactação.

Comentários

- Na dissecção aórtica, é importante a terapia conjunta de nitroglicerina e betabloqueador.
- Quando administrado por tempo prolongado (mais de 72 h), existe o risco de acúmulo de tiocianeto, e, por essa razão, é recomendado o controle dos níveis séricos desse metabólito.
- Níveis séricos acima de 50-100 μg/mL estão associados à toxicidade.
- O uso na HAS intracraniana demanda monitoração rigorosa.

REFERÊNCIAS

Aurell M, Jensen G. Treatment of renovascular hypertension. Nephron. 1997;75(4):373-83.

Brown NJ, Vaughan DE. Angiotensin-converting enzyme inhibitors. Circulation. 1998;97(14):1411-20.

Brunton LL, Lazo JS, Parker KL. Goodman & Gilman's The pharmacological basis of therapeutics. 11th ed. New York: McGraw-Hill; 2006.

Burnier M, Brunner HR. Angiotensin II receptor antagonists. Lancet. 2000;355(9204):637-45.

Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of Hight Blood Pressure. JAMA. 2003;289(19):2560-72.

Cruickshank JM. Betablockers continue to surprise us. Eur Heart J. 2000;21(5):354-64.

Freis E, Papademetriou V. Current dugs treatment and treatment patterns wiht antihypertensive drugs. Drugs. 1996;52(1):1-16.

Fuchs FD, Wannmacher L, Ferreira MB. Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004.

GISSI-3. Effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after myocardial infartion. Lancet. 1994;343(8906):1115-22.

ISIS-4. A randomized factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58,050 patient with suspected acute myocardial infartion. Lancet. 1995;345(8951):669-85.

Krokoff LR. Management of the hipertensive patient. New York: Churchill Livingstone; 1994.

Lacy CF, Armstrong LL, Goldman MP, Lance LL. Drug information handbook international. 17th ed. Ohio: Lexi-Comp; 2008-2009.

Rosito GA, Kuchenbecker R, Berwanger O, Barros E. (Org.). Terapêutica cardiovascular: das evidências para a prática clínica. Porto Alegre: Artmed; 2007.

Yusuf S, Lonn E. Anti-ischaemic effects of ACE inhibitors: review of current clinical evidence and ongoing clinical trials. Eur Heart J. 1998;19 (Suppl):J36-J44.

16 ANTITROMBÓTICOS E TROMBOLÍTICOS

Andréia Biolo

Os fatores pró-agregantes e antiagregantes do sistema hemostático existem em harmônico equilíbrio. Diversos mecanismos, presentes no endotélio intacto, atuam para manter o fluxo sanguíneo. Entretanto, na presença de um endotélio lesado, como na aterosclerose, as forças pró-agregantes se sobrepõem às antiagregantes, com propagação da lesão endotelial e trombose.

A formação do trombo ocorre em três etapas:

1. exposição do sangue circulante a uma superfície trombogênica, como o endotélio vascular lesado em consequência da ruptura de placa aterosclerótica;
2. adesão, ativação e agregação plaquetárias, com liberação de substâncias que estimulam mais agregação e vasoconstrição; e
3. ativação do mecanismo de coagulação, onde a trombina tem importante papel na formação da fibrina e na organização do trombo.

As três principais classes de fármacos discutidas neste capítulo agem nas diferentes etapas do processo trombótico. Os **antiplaquetários** agem nos trombos arteriais e auxiliam na prevenção do infarto agudo do miocárdico (IAM) e dos acidentes vasculares cerebrais. Os **anticoagulantes**, que podem ser usados agudamente (como a heparina) ou cronicamente (como a varfarina), limitam a formação de fibrina e auxiliam na prevenção de tromboembolismo venoso. Já os agentes **fibrinolíticos** são mais utilizados em situações clínicas de trombose e oclusão arteriais agudas, como no infarto agudo do miocárdio. Tendo diferentes mecanismos, esses agentes podem ser combinados para um maior benefício. Entretanto, deve-se ter cautela, pois a maior eficácia da combinação resulta também em risco aumentado de sangramento.

ANTIPLAQUETÁRIOS

O **ácido acetilsalicílico** é bastante utilizado em doenças reumáticas e cardiovasculares, sendo útil, por exemplo, em todas as síndromes coronarianas. Esse fármaco inibe irreversivelmente, por acetilação, a atividade da cicloxigenase 1 e 2; com isso, há diminuição da síntese de tromboxano A2 pelas plaquetas, que é um potente agregador plaquetário e vasoconstritor. O intenso uso dessa substância em cardiologia também é explicado pela ação anti-inflamatória – um dos mecanismos fisiopatológicos da aterosclerose. Em

metanálise com mais de 135 mil pacientes, seu benefício na profilaxia de eventos cardiovasculares foi confirmado em pacientes com IAM, angina, acidente vascular encefálico (AVE), após cirurgia de revascularização miocárdica, tanto em homens como em mulheres. O principal problema consiste em pesar os benefícios da aspirina *versus* seus riscos, em especial o de sangramento do trato digestivo e intracraniano. Na prevenção secundária, os benefícios são claramente maiores do que os riscos; na prevenção primária, o uso de escores para estratificação de risco dos pacientes é fundamental.

Os **tienopiridínicos**, clopidogrel e ticlopidina, são compostos estruturalmente relacionados que inibem de forma seletiva a agregação plaquetária, ao impedir a transformação do receptor glicoproteína IIb-IIIa em sua forma ativa. Eles o fazem inibindo a ligação do difosfato de adenosina ao seu receptor nas plaquetas. A indicação desses fármacos é a prevenção secundária de eventos aterotrombóticos. O clopidogrel é substancialmente mais seguro do que a ticlopidina, especialmente com relação à mielotoxicidade.

A glicoproteína IIb-IIIa é uma integrina de membrana plasmática que se liga ao fibrinogênio e ao fator de von Willebrand, mediando a agregação plaquetária. Os **inibidores IIb-IIIa** são potentes antiagregantes plaquetários. Incluem o abciximabe, um anticorpo monoclonal, e o tirofibano, um antagonista competitivo.

O **dipiridamol** age por meio da inibição da fosfodiesterase plaquetária, aumentando os níveis de AMP cíclico, com diminuição da adesão plaquetária. O fármaco não apresenta benefício quando usado de forma isolada e atualmente está em desuso na clínica cardiológica.

A **pentoxifilina** é um agente hemorreológico que aumenta a deformidade eritrocitária, reduzindo a agregação eritrocitária e plaquetária. O mecanismo por meio do qual exerce esses efeitos não é conhecido. Esse fármaco é capaz de reduzir levemente a resistência periférica quando administrado em altas doses ou por infusão rápida; há também um leve efeito inotrópico positivo.

Abciximabe

Nome comercial. Reopro®.
Apresentação. Fr de 5 mL com 10 mg.
Usos. É usado na prevenção das complicações isquêmicas de pacientes de alto risco submetidos à angioplastia coronariana transluminal percutânea (ACTP), com alto risco de oclusão do vaso revascularizado após o procedimento.
Contraindicações. Hemorragia significativa do trato gastrintestinal (TGI) ou trato geniturinário (TGU) nas últimas seis semanas, história de acidente vascular hemorrágico nos últimos dois anos ou sequela neurológica significativa, distúrbios da coagulação, uso de anticoagulantes orais nos últimos sete dias, exceto se INR < 1,2, trombocitopenia, trauma ou cirurgia maiores nas últimas seis semanas, tumor cerebral, má formação arteriovenosa, hipertensão arterial sistêmica (HAS) não controlada (> 180/110 mmHg). Trombocitopenia prévia com uso de abciximabe contraindica seu uso futuro.
Posologia. *Bolus* EV: 0,25 mg/kg, 10-60 min antes de iniciar o procedimento,

seguido de infusão contínua EV de 0,125 μg/kg/min por 12 h. Pacientes com angina instável, não respondendo à terapia convencional e nos quais se planeja realizar ACTP em 24 h, devem receber 0,25 mg/kg em *bolus* EV, seguido por 18-24 h de infusão EV de 10 μg/min, concluindo uma hora após a ACTP.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Duração de ação:* 48 h.
- *Meia-vida*: ~30 min.

Ajuste para função hepática e renal. Desnecessário ajuste na insuficiência renal (IR) ou na insuficiência hepática (IH).
Efeitos adversos. Sangramentos, trombocitopenia, náuseas, hipotensão, bradicardia, reações de hipersensibilidade.
Interações. O uso concomitante com antiplaquetários, anticoagulantes e trombolíticos aumenta o risco de sangramentos.
Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação. A secreção no leite materno é desconhecida, usar com cautela na lactação.

Comentários

- A dose de heparina deve ser diminuída nos pacientes em uso da medicação.

Ácido acetilsalicílico

Genérico. Ácido acetilsalicílico.
Apresentações. Cpr de 100 e 500 mg.
Farmácia popular. Ácido acetilsalicílico.
Apresentações. Cpr de 100 ou 500 mg.
Nomes comerciais. AAS adt®, AAS protect®, Aceticil®, Analgesin®, Antifebrim®, As-Med®, Asetisin®, Aspirina C®, Aspirina prevent®, Bufferin®, CAAS®, CardioAAS®, Cibalena A® (associado com paracetamol e cafeína), Engov® (associado com cafeína e hidróxido de alumínio), Fontol® (associado com cafeína), Melhoral adulto® (associado com cafeína), Melhoral infantil®, Melhoral vit C® (associado com ácido ascórbico), Migrane® (associado com ergotamina, cafeína e homatropina), Prevencor® (associado com sinvastatina), Salicetil®, Salicil®, Sifass®, Sonrisal® (associado com ácido cítrico e bicarbonato de sódio), Somalgin®, Superhist® (associado com cafeína, ácido ascórbico e clorfeniramina), Vasclin®.
Apresentações. Cpr revestidos de 81, 100, 162, 200 e 500 mg; cpr de 81, 85, 100, 162, 165, 200, 300, 325 e 500 mg.
Usos. Todas as apresentações de cardiopatia isquêmica; trombose vascular periférica; fibrilação atrial (alternativa em paciente que não pode usar anticoagulante oral); próteses valvares cardíacas; doença cerebrovascular.
Contraindicações. Síndrome de Reye, úlcera péptica, gestação, distúrbios da coagulação.

Posologia

- Dose de ataque na cardiopatia isquêmica ou AVE: 160-325 mg, mastigados.
- Prevenção secundária: 80-200 mg/dia, 1x/dia.
- Dose usual: 80-325 mg, 1x/dia.
- Analgésico e antipirético: 325-650 mg a cada 4-6 horas.
- Anti-inflamatório: 2,4-3,6 g/dia.

Modo de administração. VO. Administrar com alimentos para reduzir os efeitos adversos no TGI.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção:* rápida a partir do TGI.
- *Pico plasmático:* ~1 h.
- *Biodisponibilidade:* 50-75%.
- *Biotransformação*: metabolismo em diversos tecidos.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: 80-90%, principalmente à albumina.

- *Meia-vida*: 15 min; em altas doses é de 2-3 h.
- *Eliminação*: urina (na forma de metabólitos). A IR e mudanças no pH urinário podem afetar a excreção de aspirina.

Ajuste para função hepática e renal. Evitar o uso na doença hepática avançada. Na disfunção renal, DCE < 10 mL/min: não usar. É dialisado em 50-100%.
Efeitos adversos. Reações de hipersensibilidade aos salicilatos; exacerbação de doenças com componente alérgico, como asma e rinite; desconforto epigástrico, náuseas, vômitos, ulcerações gástricas e hemorragias gastrintestinais; doses excessivas podem causar nefrotoxicidade, acidose metabólica, alcalose respiratória. Doses cumulativas elevadas podem causar nefrite intersticial crônica.
Interações. Anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) administrados junto com anticoagulantes orais e heparina aumentam o risco de hemorragias. O ácido acetilsalicílico diminui o efeito anti-hipertensivo dos betabloqueadores e diuréticos. Os efeitos dos inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECAs) podem ser reduzidos.
Gestação e lactação. Categoria de risco C/D no 3º trimestre de gestação. É secretado no leite materno, usar com cautela na lactação.

Cilostazol

Nomes comerciais. Cebralat®, Claudic®, Vasogard®.
Apresentações. Cpr de 50 e 100 mg.
Usos. Manejo da claudicação intermitente na doença vascular periférica.
Contraindicações. ICC, distúrbios da hemostasia e sangramento ativo.
Posologia. 100 mg/2x/dia. Considerar 50 mg/2x/dia durante o tratamento com inibidores da CYP3A4 e da CYP2C19 (ver Interações). Não é necessário ajuste da dose em idosos.
Modo de administração. VO, 30 min antes ou 2 horas após o café-da-manhã ou jantar.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Início de ação:* 2-4 semanas, pode ser necessário mais de 12 semanas.
- *Biotransformação:* metabolismo hepático, formando pelo menos um metabólito ativo.
- *Ligação a proteína plasmática:* 97-98%.
- *Meia-vida:* 11-13 h.
- *Eliminação:* urina (74%) e fezes (20%) na forma de metabólitos.

Ajuste para função hepática e renal. Não é necessário ajuste na IH leve. Pacientes com IH moderada a grave não foram estudados, usar com cautela. Usar com cautela na DCE < 25 mL/min.
Efeitos adversos. Os mais comuns incluem cefaleia, diarreia, fezes anormais, rinite, infecções, edema periférico, tontura. Menos comumente podem ocorrer palpitação, taquicardia, dispepsia, dor abdominal, náusea, flatulência, mialgia, dor nas costas, faringite, tosse.
Interações. O seu nível sérico pode ser aumentado pelos antifúngicos, macrolídeos, omeprazol, ticlopidina, isoniazida, delavirdina, fluvoxamina, genfibrozil, inibidores da protease, doxiciclina e verapamil. O uso com AINES pode aumentar o risco de sangramento.
Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação. A secreção no leite materno é desconhecida, não é recomendado na lactação.

Comentários

- Droga vasodilatadora e antiagregante plaquetária, com ação inibitória sobre a fosfodiesterase III.
- Usar com cautela em pacientes que estiverem recebendo outros antiplaquetários e que apresentarem trombo-

citopenia. Suspender o uso se ocorrer trombocitopenia ou neutropenia.

Clopidogrel

Nomes comerciais. Iscover®, Plavix®.
Apresentação. Cpr revestidos de 75 mg.
Usos. Redução de eventos aterotrombóticos em pacientes com história recente de IAM e AVE isquêmico; doença arterial periférica estabelecida; prevenção de complicações trombóticas em pacientes pós-ACTP com *stent*.
Contraindicações. Sangramento patológico ativo, como úlcera péptica ou hemorragia intracraniana, distúrbios da coagulação.
Posologia. Dose de ataque: 300-600 mg. Dose de manutenção: 75 mg, 1x/dia.
Modo de administração. VO, com as refeições.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção:* é adequada.
- *Pico plasmático:* ~1 h.
- *Início de ação*: 2 h.
- *Pico de ação*: 5-6 h.
- *Biotransformação*: metabolismo hepático, formando metabólitos inativos.
- *Meia-vida*: ~8 h.
- *Eliminação*: urina.

Ajuste para função hepática e renal. Usar com cautela nessas situações clínicas.
Efeitos adversos. Hemorragias, dor abdominal, dispepsia, constipação, úlcera péptica, diarreia, alterações da pele. Foram descritos raros casos de púrpura trombocitopênica trombótica.
Interações. A administração concomitante com ácido acetilsalicílico, AINEs, heparina ou varfarina deve ser feita com cautela, pois o risco de sangramentos aumenta. Em altas doses, pode interferir no metabolismo de amiodarona, cisaprida, ciclosporina, diltiazem, fluvastatina, irbesartano, losartano, antidiabéticos orais, fenitoína, quinidina, sildenafil, tamoxifeno, furosemida, verapamil e alguns AINEs.
Gestação e lactação. Categoria de risco B na gestação. A secreção no leite materno é desconhecida, não recomendado na lactação.

Comentários

- Pacientes submetidos à angioplastia com colocação de *stent* coronariano e que não vinham em terapia antitrombótica previamente devem receber clopidogrel por, no mínimo, 30 dias. Em casos de implante de *stent* farmacológico, preconiza-se o uso de clopidogrel por pelo menos 12 meses.
- Tem sido recomendado em pacientes que não toleram o ácido acetilsalicílico devido a sangramento digestivo.

Dipiridamol

Nome comercial. Persantin®.
Apresentações. Amp de 2 mL com 10 mg; drg de 50 e 100 mg.
Usos. Profilaxia de tromboembolismo em pacientes com próteses valvares cardíacas (associado à varfarina). É usado como teste indutor de isquemia miocárdica em pacientes incapazes de realizar teste de esforço.
Contraindicação. Hipersensibilidade aos componentes da fórmula.
Posologia. 300-400 mg, 1x/dia.
Modo de administração. VO. Ingerir 1 h antes das refeições com água.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção:* variável.
- *Pico plasmático:* 2-2,5 h.
- *Biodisponibilidade:* 27-88%.
- *Biotransformação*: metabolismo hepático.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: 91-99%.
- *Meia-vida*: 10 h.

- *Eliminação*: fezes (metabólitos e droga inalterada).

Ajuste para função hepática e renal. Usar com cautela na disfunção hepática. Não é necessário ajuste na IR.
Efeitos adversos. Em geral, é bem tolerado. Distúrbios digestivos, vertigens e hipotensão são os efeitos adversos apontados.
Interações. A administração concomitante com ácido acetilsalicílico, AINEs, heparina ou varfarina deve ser feita com cautela, pois o risco de sangramentos aumenta. Aumenta os efeitos farmacológicos da adenosina (nesse caso, reduzir a dose de adenosina). A teofilina pode reduzir os efeitos do dipiridamol.
Gestação e lactação. Categoria de risco B na gestação. Provavelmente seguro na lactação.

Comentários

- O dipiridamol isolado mostra pouco ou nenhum benefício.

Pentoxifilina

Genérico. Pentoxifilina.
Apresentações. Cpr revestidos ou cps de 400 mg.
Nomes comerciais. Chemopent®, Pentox®, Pentral®, Trentafilina, Trental®, Trentofil®, Vascer®.
Apresentações. Amp de 5 mL com 20 mg/mL; cpr revestidos de 400 mg.
Uso. Claudicação intermitente.
Contraindicações. Hemorragias recentes – cerebral ou retiniana.
Posologia. Dose usual: 400 mg, 2-3x/dia.
Modo de administração. VO. Ingerir preferencialmente após as refeições.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção:* é rápida e adequada.
- *Pico plasmático:* 2-4 h.
- *Biodisponibilidade:* 13-19%.
- *Biotransformação*: metabolismo de primeira passagem, formando metabólitos ativos.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: 99%.
- *Meia-vida*: 24-48 min para a pentoxifilina, 60-96 min para os seus metabólitos.
- *Eliminação*: urina (metabólitos ativos) e fezes (4%).

Ajuste para função hepática e renal. Reduzir a dose em pacientes com comprometimento grave da função hepática. Na disfunção renal, DCE < 30 mL/min: reduzir a dose em 30-50%.
Efeitos adversos. Em altas doses, pode ocorrer *flush* (rubor facial com sensação de calor), sensação de plenitude gástrica, náuseas, vômitos ou diarreia. Ocasionalmente, pode ocorrer arritmia cardíaca, prurido, urticária, broncoespasmo, cefaleia, agitação e transtornos do sono.
Interações. Fármacos anti-hipertensivos e antidiabéticos e insulina podem ter o seu efeito potencializado.
Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação. Não recomendada na lactação.

Comentários

- É necessária uma cuidadosa monitoração em pacientes com arritmia cardíaca, IAM, hipotensão, comprometimento da função renal, comprometimento grave da função hepática, tendência aumentada a hemorragias.

Ticlopidina

Genérico. Cloridrato de ticlopidina.
Apresentação. Cpr de 250 mg.
Nomes comerciais. Plaketar®, Ticlid®, Ticlobal®.
Apresentação. Cpr de 250 mg.

Usos. Prevenção secundária de AVE, de acidentes coronarianos e vascular periférico; como terapia adjuvante (com aspirina) na prevenção de trombose pós-ACTP com *stent*.
Contraindicações. Pacientes que apresentam alterações hematológicas, como leucopenia, trombocitopenia e agranulocitose; alterações hemostáticas ou sangramentos patológicos ativos (ulcera péptica, hemorragia intracraniana); pacientes com lesão hepática grave.

Posologia

- Dose de ataque: 500 mg.
- Dose de manutenção: 250 mg, 2x/dia.

Modo de administração. VO. Administrar durante ou após as duas principais refeições.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Início de ação*: 3-5 dias.
- *Biodisponibilidade:* 80%.
- *Biotransformação*: metabolismo hepático, formando, pelo menos, um metabólito ativo.
- *Meia-vida*: 20-50 h.

Ajuste para função hepática e renal. Uso contraindicado na disfunção hepática. É desnecessário ajuste na IR.
Efeitos adversos. Náuseas, vômitos e diarreia são os efeitos adversos mais comuns. Neutropenia, trombocitopenia, agranulocitose e depressão da medula foram relatadas. O risco de hemorragias também está presente.
Interações. Há aumento do risco de sangramento quando usada associada ao ácido acetilsalicílico. A cimetidina pode aumentar o nível sérico de ticlopidina, e os antiácidos diminuem a sua absorção. Os efeitos da digoxina e ciclosporina podem ser reduzidos.
Gestação e lactação. Categoria de risco B na gestação. A secreção no leite é desconhecida.

Comentários

- A máxima inibição plaquetária é alcançada somente 8-11 dias após o início da terapia, e seu efeito permanece por poucos dias após a interrupção da medicação.
- Tem sido recomendada em pacientes que não toleram ácido acetilsalicílico devido a sangramento digestivo.
- Os pacientes submetidos à ACTP com *stent* que já vinham sob terapia antitrombótica são tratados com ticlopidina; prefere-se o clopidogrel naqueles que não usavam nenhum fármaco antes do procedimento, pois a proteção ocorre mais rapidamente.

Tirofibano

Nome comercial. Agrastat®.
Apresentação. Fr de 50 mL para infusão EV com 0,25 mg/mL.
Usos. É usado na prevenção das complicações isquêmicas de pacientes de alto risco submetidos à ACTP, com alto risco de ter o vaso revascularizado ocluído após o procedimento.
Contraindicações. Hemorragia significativa do TGI ou TGU nas últimas seis semanas, história de AVE nos últimos dois anos ou sequela neurológica significativa, distúrbios da coagulação, uso de anticoagulantes orais nos últimos sete dias, exceto se INR < 1,2, trombocitopenia, trauma ou cirurgia maiores nas últimas seis semanas, tumor cerebral, má formação arteriovenosa, HAS não controlada (> 180/110 mmHg).

Posologia

- *Bolus*: 0,4 μg/kg/min, EV, por 30 min.
- Infusão: 0,1 μg/kg/min, EV, por 12-24 h após ACTP.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Biotransformação*: mínimo metabolismo hepático.
- *Meia-vida*: 2 h.
- *Eliminação*: urina (65%) e fezes (25%), primariamente como droga inalterada.

Ajuste para função hepática e renal. Sem necessidade de ajuste na IH. Se DCE < 30 mL/min: reduzir a dose em 50%.
Efeitos adversos. Sangramentos, trombocitopenia, náusea, hipotensão, bradicardia.
Interações. O uso concomitante com outros anticoagulantes e trombolíticos aumenta o risco de sangramentos. O omeprazol e a levotiroxina diminuem o nível sérico de tirofibano.
Gestação e lactação. Categoria de risco B na gestação. A secreção no leite materno é desconhecida, contraindicado na lactação.

Comentários

- Usado em conjunto com heparina.

ANTICOAGULANTES

Heparina não fracionada e heparinas de baixo peso molecular

A **heparina não fracionada** consiste em uma mistura de polissacarídeos sulfatados (glicosaminoglicanos) com peso molecular de 4-30 kDa que se liga à antitrombina III. Uma vez ligada à antitrombina III, esse anticoagulante natural tem seu efeito potencializado. Isso resulta em inativação de vários fatores de coagulação, entre eles, os fatores XII, XI, X, IX e a trombina.

As **heparinas de baixo peso molecular** – enoxaparina, dalteparina e nadroparina – são derivadas da clivagem química ou enzimática da heparina não fracionada, resultando em uma mistura de glicosaminoglicanos com um peso molecular de aproximadamente 5 kDa. Essas substâncias se ligam à antitrombina III de forma semelhante à heparina não fracionada; entretanto, devido ao pequeno tamanho, exercem sua atividade anticoagulante principalmente pela inibição do fator Xa.

Dalteparina

Nome comercial. Fragmin®.
Apresentações. Seringas com 0,2 mL de solução injetável com 2.500 e 5.000 UI.
Usos. Tratamento da trombose venosa profunda (TVP); profilaxia da TVP e recidivas associadas à cirurgia ortopédica, à cirurgia geral e em pacientes acamados; prevenção da coagulação do circuito extracorpóreo durante hemodiálise; tratamento da angina instável e do IAM sem supradesnível de ST.
Contraindicações. Trombocitopenia, hemorragia ativa de grande porte e condições de alto risco de hemorragia incontrolável, incluindo AVE hemorrágico recente.
Posologia. 120 UI/kg, SC, a cada 12 h; ou 200 UI/kg, SC, a cada 24 h.
Modo de administração. SC.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Pico plasmático:* 4 h.
- *Início de ação*:1-2 h.
- *Duração de ação*: > 12 h.
- *Meia-vida*: 2-5 h.

Ajuste para função hepática e renal. Usar com cautela na IH e na IR, pois a meia-vida da dalteparina aumenta nessas condições.
Efeitos adversos. Sangramentos, hematomas, dor no local da injeção. Reações alérgicas são raras e incluem febre, prurido e *rash* cutâneo.
Interações. O risco de sangramentos aumenta com o uso de antiplaquetários, anticoagulantes e AINEs.
Gestação e lactação. Categoria de risco B na gestação. Usar com cautela na lactação.

Comentários

- Recomenda-se a monitoração da contagem de plaquetas antes do início do tratamento e periodicamente.
- Embora o risco de sangramento esteja aumentado no paciente que usa concomitantemente varfarina, a dalteparina é usualmente associada no início da terapia com varfarina para assegurar anticoagulação e proteção contra possível hipercoagulabilidade transitória. Não é necessário monitorar tempo de tromboplastina parcial ativado (TTPa).

Enoxaparina

Nomes comerciais. Clexane®, Cutenox®, Heptron®.
Apresentações. Seringas de 20, 40, 60, 80 e 100 mg com 0,2, 0,4, 0,6, 0,8 e 1 mL, respectivamente.
Usos. Tratamento da TVP; profilaxia da TVP e recidivas associadas à cirurgia ortopédica, à cirurgia geral e em recidivas em pacientes acamados; prevenção da coagulação do circuito extracorpóreo durante hemodiálise; tratamento da angina instável e do IAM sem supradesnível de ST.
Contraindicações. Trombocitopenia, hemorragia ativa de grande porte e condições de alto risco de hemorragia incontrolável, incluindo AVE hemorrágico recente. A segurança e a eficácia não foram estabelecidas em crianças.

Posologia

- Profilaxia de TVP e tromboembolismo pulmonar (TEP): 30 mg/2x/dia, iniciando 12-24h após o procedimento cirúrgicoo; ou 40 mg/1x/dia, iniciando 9-15h antes do procedimento cirúrgico.
- Tratamento da TVP, angina instável e IAM sem supradesnível de ST: 1 mg/kg, SC, a cada 12 h. Na TVP, por 10 dias, e na angina instável e IAM sem supradesnível de ST, por 2-8 dias.

Modo de administração. SC.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Início de ação*: 3-5 h.
- *Duração de ação*: ~12 h.
- *Biotransformação*: metabolismo hepático.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: nenhuma.
- *Meia-vida*: 4,5-7 h.
- *Eliminação*: urina (40% da dose; 10% como fragmentos ativos).

Ajuste para função hepática e renal. Usar com cautela na IH. Na insuficiência renal, DCE < 30 mL/min: tratamento: 1 mg/kg/dia; profilaxia: 30 mg/dia; pela possibilidade de monitoração de seus efeitos, prefere-se o uso da heparina não fracionada nesses casos.
Efeitos adversos. Hemorragias de grande porte, incluindo sangramento retroperitoneal e intracraniano; trombocitopenia. No caso de aparecimento de púrpura ou placas eritematosas, infiltradas e dolorosas, deve-se interromper o tratamento.
Interações. Desaconselha-se o seu uso concomitante com salicilatos sistêmicos, ácido acetilsalicílico e outros AINEs; ticlopidina e clopidrogrel; glicocorticoides sistêmicos; agentes trombolíticos e anticoagulantes e outros agentes antiplaquetários pelo risco aumentado de sangramentos.
Gestação e lactação. Categoria de risco B na gestação. Usar com cautela na lactação.

Comentários

- Recomenda-se a monitoração da contagem de plaquetas antes do início do tratamento e periodicamente.
- Não é necessário monitorar o TTPA.

Heparina não fracionada

Nomes comerciais. Actparin®, Disotron®, Heparin®, Heptar®, Liquemine®.
Apresentações. Amp de 0,25 mL com 5.000 UI/0,25 mL; amp de 5 mL com 5.000 UI/mL.

Usos. Profilaxia e tratamento da TVP em pacientes submetidos a cirurgias ou imobilizados; tratamento do TEP sem comprometimento hemodinâmico significativo; angina instável e IAM (associado ao ácido acetilsalicílico); durante realização de ACTP.

Contraindicações. Diátese hemorrágica, hemorragias cerebrais, coagulopatias graves, IH e IR graves, HAS grave, úlceras, tumores malignos com permeabilidade capilar elevada do aparelho digestivo, trombocitopenia, endocardite bacteriana subaguda, intervenções cirúrgicas oculares, cerebrais e medulares, aborto iminente.

Posologia

- Esquema de dose plena para o tratamento de doenças tromboembólicas instaladas e para a profilaxia de sua recorrência: dose inicial de 5.000-10.000 UI, EV, e, em seguida, infusão de 15 a 24 UI/kg/h de heparina, EV, diluída em SF 0,9%. Controlar, a cada 4 ou 6 h após a injeção, o TTPa (é indispensável manter seu valor 1,5-2 vezes o valor normal; o valor normal médio é geralmente de 50-80 s). Ajustar a dose se necessário. A duração do tratamento depende da resposta à medicação.
- Esquema para prevenção primária de TVP: 5.000 UI, SC, a cada 8 ou 12 h. Administrar no período pré-operatório (última dose pelo menos 8 horas antes da cirurgia) e após a cirurgia (reiniciar assim que possível, após 12-24 horas, se não houver sangramento ativo).
- Na síndrome coronariana aguda: 5.000 UI em *bolus* EV, seguida de 1.000 UI/h em infusão contínua por 48 h (controlar TTPa e ajustar se necessário). Em pacientes com mais de 80 kg, utiliza-se 1.200 UI/h.

Modo de administração. Na aplicação SC, rotar os sítios de aplicação.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção:* SC: errática, mas adequada como profilaxia.
- *Início de ação*: EV: imediato; SC: ~20-30 min.
- *Biotransformação*: metabolismo hepático, pode ser parcialmente metabolizado no sistema reticuloendotelial.
- *Meia-vida*: 100 UI/kg têm uma meia-vida de 1 h; já 800 UI/kg têm uma meia-vida de 5 h.
- *Eliminação*: urina (pequenas quantidades como droga inalterada).

Ajuste para função hepática e renal. Usar com cautela na IH. Não é necessário ajuste na IR.

Efeitos adversos. Hemorragias (hematúria, hematomas subcutâneos nos pontos de injeção) são os efeitos adversos mais comuns e de maior risco; hipersensibilidade (eritema, asma brônquica, febre medicamentosa, espasmos vasculares); alopecia reversível; trombocitopenia. Pode ocorrer dor no peito, vasoespasmo, choque hemorrágico; febre, cefaleia, calafrios; equimoses, púrpura, eczema; hipercalemia, hiperlipidemia; náuseas, vômito, constipação, hematêmese; ereção frequente ou persistente.

Interações. Fármacos que afetam a função plaquetária (acido acetilsalicílico, dipiridamol, ticlopidina, clopidogrel) podem potencializar o risco de hemorragia. O risco de sangramento pode ser aumentado durante terapia concomitante com varfarina. Outros fármacos relatados por aumentarem o efeito anticoagulante da heparina incluem anti-histamínicos, tetraciclinas, quinino, nicotina e glicosídeos cardíacos (digoxina). Evitar corticoide no tratamento prolongado.

Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação. É o anticoagulante de escolha na gestação, pois não atravessa a membrana placentária e não tem sido associado a malformações fetais. Compatível com a lactação.

Comentários

- A heparina é comumente continuada durante a iniciação da terapia com varfarina para assegurar anticoagulação e proteger contra hipercoagulabilidade transitória.
- A anticoagulação plena com heparina na fase aguda é controlada pelo TTPa.

Nadroparina

Nome comercial . Fraxiparina®.
Apresentações. Seringas de 0,3, 0,4, 0,6, e 0,8 mL.
Usos. Tratamento da TVP; profilaxia da TVP e recidivas associadas à cirurgia ortopédica, à cirurgia geral e em recidivas em pacientes acamados ou com alto risco de tromboembolismo; prevenção da coagulação do circuito extracorpóreo durante hemodiálise; tratamento da angina instável e do IAM sem supradesnível de ST.
Contraindicações. Manifestações ou tendências hemorrágicas ligadas a distúrbios da hemostasia, com exceção da coagulação intravascular disseminada não induzida por heparina; úlcera péptica ativa; endocardite bacteriana aguda; AVE hemorrágico.

Posologia

- Profilaxia da doença tromboembólica em cirurgia geral: injeção única SC diária de 0,3 mL, sendo a primeira dose administrada 2-4 h antes da intervenção cirúrgica.
- Tratamento de processos tromboembólicos, angina instável e IAM sem supradesnível de ST: 0,1 mL/10 kg de peso, a cada 12 h, SC.

Modo de administração. SC. Um dos sítios preferidos é a parede abdominal. Rotar os sítios de aplicação.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção:* SC: ≥ 89%.
- *Pico plasmático:* 3-5 h.
- *Duração de ação*: 18 h.
- *Biotransformação*: metabolismo hepático, formando metabólitos ativos.
- *Meia-vida*: 8-10 h; prolongada na IR.
- *Eliminação*: urina.

Ajuste para função hepática e renal. Usar com cautela na IH. A dose na IR grave deve ser reduzida.
Efeitos adversos. Hemorragias de grande porte, incluindo sangramento retroperitoneal e intracraniano; trombocitopenia.
Interações. Desaconselha-se o seu uso concomitante com salicilatos sistêmicos, ácido acetilsalicílico e outros AINEs e agentes antiplaquetários, pois o risco de sangramento aumenta.
Gestação e lactação. Categoria de risco B na gestação. Não recomendada na lactação.

Comentários

- É recomendada a contagem plaquetária periodicamente.
- Não é necessário monitorar o TTPa.

ANTICOAGULANTES ORAIS

Os anticoagulantes orais, representados pela varfarina e pela femprocumona, são antagonistas da vitamina K, que é essencial na síntese hepática de vários fatores de coagulação – o fator II (protrombina), fatores VII, IX e X, além da proteína C e da proteína S.

Pelo fato de o fator X e a protrombina terem uma meia-vida de mais de dois dias, a redução de todas as proteínas da coagulação na faixa terapêutica (aproximadamente 20% do normal) ocorre somente após 3-4 dias de tratamento. Esses fármacos não apresentam efeito direto sobre o trombo já formado, mas impedem a sua extensão.

O efeito terapêutico dos antagonistas da vitamina K é monitorado pela medida do tempo de protrombina (TP) e pela referência internacional de tromboplastina (INR). O TP aumentado se traduz em aumento no INR. Para a maior parte das indicações, como prevenção primária ou secundária de eventos tromboembólicos, o INR-alvo é entre 2 e 3. Pacientes com trombofilias ou próteses mecânicas, especialmente da válvula mitral, requerem INR-alvo maior, podendo variar de 2 a 4,5.

Femprocumona

Nome comercial. Marcoumar®.
Apresentação. Cpr de 3 mg.
Usos. Profilaxia e tratamento de tromboses, embolias e IAM.
Contraindicações. Diáteses hemorrágicas, lesões graves do parênquima hepático, úlcera gastroduodenal, endocardite, intervenções neurocirúrgicas.
Posologia. Em geral, utiliza-se 1 comprimido ao dia na primeira semana, ajustando-se a dose após controle de níveis de INR. A dose de manutenção deve ser posteriormente adaptada ao INR, variando entre 1-4,5 mg/dia.
Modo de administração. VO. Ingerir os comprimidos com líquido sem mastigá-los.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção:* rápida a partir do TGI.
- *Duração de ação*: 7-14 dias.
- *Biotransformação*: metabolismo hepático, formando metabólitos inativos.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: 99%, principalmente à albumina.
- *Meia-vida*: 5 h.
- *Eliminação*: urina (metabólitos).

Ajuste para função hepática e renal. Desnecessário ajuste na IR ou na IH.
Efeitos adversos. Hemorragias, intolerância do TGI, alopecia temporária, hepatite.
Interações. O clofibrato, os salicilatos, os anestésicos locais, as cefalosporinas, o cloranfenicol e alguns anti-inflamatórios aumentam a ação da femprocumona. Barbitúricos, diuréticos, glicosídeos cardíacos, corticosteroides e estrógenos diminuem o seu efeito. Aumenta o risco de hipoglicemia das sulfonilureias.
Gestação e lactação. Não usar na gestação e na lactação.

Comentários

- A função hepática deve ser monitorada em pacientes em uso prolongado de femprocumona.
- É indispensável o controle da sua ação por meio da determinação do TP. A primeira determinação é realizada antes do tratamento; no terceiro dia, nova mensuração, e subsequentemente até atingir o INR-alvo. Uma vez adquirida experiência suficiente com a dose de manutenção, a determinação pode ser espaçada (a cada quatro semanas).

Varfarina

Genérico. Varfarina sódica.
Apresentação. Cpr de 5 mg.
Nomes comerciais. Coumadin®, Marevan®, Warfarin®.
Apresentações. Cpr de 1, 2,5 e 5 mg.
Usos. Prevenção primária e secundária da TVP; na prevenção do embolismo sistêmico em pacientes com prótese valvar cardíaca, fibrilação atrial crônica; na prevenção de AVE, IAM recorrente e em pacientes com IAM prévio e trombos intracardíacos.
Contraindicações. Pacientes com risco aumentado de hemorragias e discrasias sanguíneas (gravidez, úlcera ativa, hemorragia cerebrovascular, aneurisma cerebral, pericardite, endocardite bacteriana, aborto, eclâmpsia e pré-eclâmpsia), pacientes alcoólatras ou com psicopatias ou outro quadro de baixa cooperação, HAS maligna.
Posologia. Dose inicial de 5 mg por dia por 5 dias, variando em função da idade

e do peso corporal (doses mais baixas em idosos), e ajustada de acordo com os resultados do TP, até que seja obtido o nível desejado de atividade anticoagulante. A dose de manutenção pode variar de 1-20 mg/dia.

Modo de administração. VO. Pode ser administrada com ou sem alimentos. Tomar sempre no mesmo horário do dia.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção:* é rápida a partir do TGI. Os alimentos podem reduzir a absorção.
- *Pico plasmático:* 2-8 h.
- *Início de ação*: oral: 36-72 h.
- *Biodisponibilidade:* alta.
- *Biotransformação*: metabolismo hepático, formando metabólitos inativos.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: > 99%, principalmente à albumina.
- *Meia-vida*: 20-60 h.
- *Eliminação*: urina (metabólitos inativos).

Ajuste para função hepática e renal. Usar com cautela na IH. Não é necessário ajuste na IR.

Efeitos adversos. Hemorragias e necrose da pele e de outros tecidos são efeitos adversos importantes. Podem ocorrer reações de hipersensibilidade, hepatite, elevação das transaminases, dor abdominal, edema, febre, *rash* cutâneo, astenia, anorexia, náuseas, vômitos, diarreia, prurido, alopecia, mal-estar, tontura, intolerância ao frio.

Interações. Aumentam o metabolismo da varfarina: barbitúricos, carbamazepina, doxiciclina, fenitoína, rifampicina. Aumentam o risco de hemorragias: acetaminofeno, ácido nalidíxico, agentes antidiabéticos, sulfonilureia, agentes tireoidianos, amiodarona, anabolizantes esteroides, analgésicos opioides, anestésicos inalantes, AINEs, antifúngicos, antibióticos, cimetidina, ticlopidina, entre outros.

Gestação e lactação. Categoria de risco X na gestação. Compatível com a lactação.

Comentários

- O alvo terapêutico varia de acordo com a indicação da anticoagulação. O TP precisa estar 1,5-2 vezes o controle, ou o INR precisa ser aumentado 2-3 vezes conforme a indicação.
- Durante o tratamento, o paciente deve evitar o consumo de bebidas alcoólicas.
- Pacientes idosos podem requerer doses menores de varfarina, pois podem apresentar maior resposta TP/INR do que o esperado.
- A heparina é comumente usada durante o início da terapia com varfarina para assegurar anticoagulação e proteger contra hipercoagulabilidade transitória.

TROMBOLÍTICOS

A maioria dos agentes trombolíticos são formas recombinantes do ativador fisiológico do plasminogênio. Essas substâncias transformam o plasminogênio em plasmina, que degrada o fibrinogênio e a fibrina em produtos de degradação do fibrinogênio. Dessa forma, sua ação ocorre no trombo já formado.

Os objetivos do uso de trombolíticos no IAM são patência do vaso, redução de dano miocárdico e de remodelamento cardíaco e redução de mortalidade. Maior patência do vaso ocluído está associada a melhor prognóstico. A reperfusão precoce pode ser obtida por agentes trombolíticos ou angioplastia primária. Uma vez que os agentes trombolíticos têm efeitos adversos importantes (em especial hemorrágicos), seu uso deve obedecer às indicações e aos critérios específicos, e eles não são indicados, por exemplo, para angina instável ou infarto miocárdico sem supradesnível do segmento ST.

A **estreptoquinase** é obtida da cultura de estreptococo beta-hemolítico.

A **alteplase** (t-PA) é o próprio ativador tissular do plasminogênio, obtido a partir da cultura de células de melanoma. A **reteplase** (r-tPA) é a versão da alteplase obtida a partir de recombinação gênica, mas não está disponível no mercado brasileiro. A **tenecteplase** é uma substância derivada da r-tPA.

Alteplase

Nome comercial. Actilyse®.
Apresentação. Amp de 50 mg com 50 mL.
Usos. É um trombolítico usado no tratamento do IAM com supradesnível do segmento ST, AVE isquêmico, TEP maciço.
Contraindicações. Absolutas: hemorragia cerebral no passado, AVE no último ano, tumor intracraniano, dissecção de aorta. Relativas: pericardite, cirurgia de grande porte ou trauma grave no último mês precedente, sangramento digestivo e geniturinário, outros eventos cerebrovasculares no passado, neurocirurgia prévia, distúrbios de coagulação, HAS grave (> 180/110 mmHg), reanimação cardiopulmonar prolongada (superior a 10 min), gestação e úlcera péptica ativa.

Posologia

- *IAM: Bolus* EV, de 15 mg, seguido por 0,75 mg/kg por 30 min (não exceder 50 mg) e, após, 0,5 mg/kg durante 1 h. No TEP, administra-se 100 mg em 2 horas.
- Em AVE isquêmico: 0,9 mg/kg, 10% em *bolus* em 1 minuto, e o restante em 1 hora.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Meia-vida*: 5-10 min.
- *Eliminação*: hepática.

Ajuste para função hepática e renal. Usar com cautela na IH. Não é necessário ajuste na IR.

Efeitos adversos. Hemorragia é o efeito adverso mais comum. Pode ocorrer hipotensão.
Interações. O uso concomitante com heparina não fracionada, heparina de baixo peso molecular, AINEs, ticlopidina, clopidogrel e anticoagulantes orais aumenta o risco de sangramento. A nitroglicerina pode aumentar a depuração hepático do alteplase.
Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação. A secreção no leite é desconhecida; usar com cautela na lactação.

Comentários

- É necessário o uso concomitante com heparina e ácido acetilsalicílico, apesar do risco aumentado de sangramento.

Estreptoquinase

Nomes comerciais. Solustrep®, Streptase®, Streptonase®.
Apresentações. Pó liofilizado com 250.000, 750.000 e 1.500.000 UI.
Usos. Tratamento do IAM com supradesnível do segmento ST sem acesso imediato à ACTP primária, TEP maciço.
Contraindicações. Absolutas: hemorragia cerebral no passado, AVE no último ano, tumor intracraniano, dissecção de aorta. Relativas: pericardite, cirurgia de grande porte ou trauma grave no último mês precedente, sangramento digestivo e geniturinário, outros eventos cerebrovasculares no passado, neurocirurgia prévia, distúrbios de coagulação, HAS grave (> 180/110 mmHg), reanimação cardiopulmonar prolongada (superior a 10 min) e gestação.

Posologia

- IAM: dose única de 1,5 milhão de UI diluída em 100 mL de solução fisiológica, EV, administrada em 1 h.
- TEP: dose de ataque de 250.000 UI, administradas EV em 30 min, seguida de 10.000 UI/h, por 24 h.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Meia-vida*: 40-80 min.
- *Eliminação*: sistema reticuloendotelial.

Ajuste para função hepática e renal. Usar com cautela na IH. Não é necessário ajuste na IR.
Efeitos adversos. Hemorragia é o efeito adverso mais comum. Pode ocorrer hipotensão. Raramente ocorrem reações alérgicas e anafiláticas.
Interações. O uso concomitante com heparina não fracionada, heparina de baixo peso molecular, AINEs, ticlopidina, clopidogrel e anticoagulantes orais aumenta o risco de sangramento.
Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação. A secreção no leite materno é desconhecida.

Comentários

- Apresenta vantagem econômica em relação aos demais trombolíticos, sendo o fármaco da classe mais usado nos hospitais brasileiros.
- Não é necessário o uso concomitante com heparina, mas é necessário o uso concomitante com ácido acetilsalicílico.

Tenecteplase

Nome comercial. Metalyse®.
Apresentação. Pó liofilizado com 40 ou 50 mg mais seringa com água para injeção.
Usos. Tratamento do IAM com supradesnível do segmento ST. É um trombolítico de uso pré-hospitalar.
Contraindicações. Absolutas: hemorragia cerebral no passado, AVE no último ano, tumor intracraniano, dissecção de aorta. Relativas: pericardite, cirurgia de grande porte ou trauma grave no último mês precedente, sangramento digestivo e geniturinário, outros eventos cerebrovasculares no passado, neurocirurgia prévia, distúrbios de coagulação, HAS grave (> 180/110 mmHg), reanimação cardiopulmonar prolongada (superior a 10 min) e gestação.
Posologia. Administrar tenecteplase por via EV, durante aproximadamente 5-10 s. Nenhum outro medicamento deve ser adicionado à solução de injeção ou acesso venoso. < 60 kg: 6.000 UI ou 30 mg/6 mL; > 60 a < 70 kg: 7.000 UI ou 35 mg/7 mL; > 70 a < 80 kg: 8.000 UI ou 40 mg/8 mL; > 80 a <90 kg: 9.000 UI ou 45 mg/9 mL; > 90 kg: 10.000 UI (dose máxima) ou 50 mg/10 mL.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Meia-vida*: 90-130 min.
- *Eliminação*: hepática.

Ajuste para função hepática e renal. Uso contraindicado na IH grave; não há recomendações específicas para a doença leve a moderada. Usar com cautela na IR.
Efeitos adversos. Hemorragia é o efeito adverso mais comum. Pode ocorrer hipotensão.
Interações. O uso concomitante com heparina, anticoagulantes orais, ticlopidina e clopidogrel aumenta o risco de sangramento. O ácido aminocaproico pode reduzir a sua efetividade.
Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação. Usar com cautela na lactação.

Comentários

- É necessário o uso concomitante com heparina e ácido acetilsalicílico, apesar do risco aumentado de sangramento.

REFERÊNCIAS

Brener SJ, Barr LA, Burchenal JE, Katz S, George BS, Jones AA, et al. Randomized, placebo-controlled trial of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade with primary angioplasty for acute myocardial infarction.

ReoPro and Primary PTCA Organization and Randomized Trial (RAPPORT) Investigators. Circulation. 1998;98(8):734-41.

CAPRIE Steering Committee. A randomized, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patientes at risk of ischaemic events. Lancet. 1996;348(9038):1329-39.

Lacy CF, Armstrong LL, Goldman MP, Lance LL. Drug information handbook international. 17th ed. Ohio: Lexi-Comp; 2008-2009.

Opie LH, Gersh BJ. Drugs for the heart. 6th ed. Philadelphia: Elsevier-Saunders; 2005.

Rosito GA, Kuchenbecker R, Berwanger O, Barros E. (Org.). Terapêutica cardiovascular: das evidências para a prática clínica. Porto Alegre: Artmed; 2007.

Stone GW, Grines CL, Cox DA, Garcia E, Tcheng JE, Griffin JJ, et al. Comparison of angioplasty with stenting, with or without abciximab, in acute myocardial infarction. N Eng J Med. 2002;346(13):957-66.

The ADMIRAL Investigators. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition with coronary stenting for acute myocardial infarction. N Engl J Med. 2001;344(25):1895-903.

Topol EJ, Moliterno DJ, Herrmann HC, Powers ER, Grines CL, Cohen DJ, et al. TARGET investigators. Comparison of two platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors, tirofiban and abxicimab, for the prevention of ischemic events with percutaneous coronary revascularization. N Engl J Med. 2001;344(25):1888-94.

17 FÁRMACOS UTILIZADOS NO CHOQUE

Rosi Plotnik
Jordana de Fraga Guimarães
Elvino Barros

O choque é uma condição de emergência definida como a redução generalizada da perfusão tecidual efetiva, levando à disfunção celular e à falha orgânica. As manifestações mais comuns são hipotensão e má perfusão tecidual.

As alterações do sistema circulatório que levam ao choque inicialmente desencadeiam a ativação de mecanismos compensatórios, como taquicardia e vasoconstrição periférica. Se as alterações persistem, ocorre falha desses mecanismos compensatórios, o que leva à hipoperfusão tecidual. A redução da oferta de oxigênio e de outros nutrientes aos tecidos leva à acidose lática, à redução da saturação venosa e à disfunção orgânica múltipla. O choque persistente leva à disfunção celular irreversível e ao óbito.

O choque pode ser dividido essencialmente em quatro categorias:

- hipovolêmico
- cardiogênico
- obstrutivo
- distributivo

Essa classificação é útil para a identificação da etiologia e a orientação do tratamento (Tab. 17.1). O choque hipovolêmico é consequência de depleção do volume intravascular, em pelo menos 20%, o que resulta em retorno venoso diminuído e comprometimento direto da pré-carga. Com isso, ocorre diminuição do débito cardíaco e aumento da frequência cardíaca e da resistência vascular sistêmica como tentativa de compensação.

O choque cardiogênico decorre da perda da eficiência da bomba cardíaca (redução do débito cardíaco) e do consequente aumento da pré-carga e resistência vascular periférica.

No choque distributivo, como na sepse, ocorre vasodilatação venosa, aumento da permeabilidade capilar e diminuição da pré-carga associada à hipotensão e à diminuição ou à elevação do débito cardíaco.

O choque com múltipla fisiopatologia pode ser melhor entendido com o exemplo do choque séptico, principal causa de mortalidade em centros de terapia intensiva. Ele é classificado como distributivo, tendo um componente relativo de hipovolemia e vasodilatação generalizada e um componente cardiogênico de depressão miocárdica, em função das toxinas bacterianas e do processo intenso de inflamação.

Em todas as formas de choque, o tratamento tem como principal objetivo o restabelecimento da perfusão tecidual. O uso de líquidos, drogas vaso-

TABELA 17.1
Classificação do choque

Classificação	Problema básico	Causas	Mecanismos compensatórios
Hipovolêmico	Redução volêmica	Sangramentos ou perda de líquidos (vômitos, diarreia, diabete, queimaduras, ascite)	Taquicardia, vasoconstrição periférica, oligúria
Cardiogênico	Falha da bomba cardíaca	Arritmias (taquicardia ou bradicardia); falha miocárdica (IAM, miocardiopatia dilatada); insuficiência mitral ou aórtica	Vasoconstrição periférica; volemia pode estar aumentada
Obstrutivo	Obstrução à saída do sangue a partir do coração	Cardíacas (tamponamento cardíaco, estenoses valvulares, miocardiopatia hipertrófica, mixoma, pericardite constritiva); extracardíacas (embolia pulmonar, hipertensão arterial pulmonar, pneumotórax hipertensivo)	Vasoconstrição periférica
Distributivo	Vasodilatação periférica	Choque séptico, anafilático, neurogênico, insuficiência adrenal	Taquicardia, débito cardíaco aumentado

* IAM, infarto agudo do miocárdio.

pressoras e agentes inotrópicos são fundamentais para a recuperação desses pacientes. Ver a potência relativa dessas drogas na vasculatura periférica e no coração na Tabela 17.2.

FÁRMACOS COM AÇÃO PREDOMINANTEMENTE VASOPRESSORA

Das drogas vasopressoras, a mais importante é a noradrenalina, mas, em situações específicas, o uso de outras drogas está indicado. As alternativas são a adrenalina e a vasopressina. A noradrenalina e a adrenalina são ditas catecolaminérgicas.

TABELA 17.2
Efeitos das drogas vasoativas

Droga	α1 e α2 vasoconstrição	β1 inotrópico cronotrópico	β2 vasodilatação	Dopaminérgico
Adrenalina				
0,01-0,05 μg/kg/min	+	++	+++	0
> 0,05 μg/kg/min	+++ +++	+++	+++	0
Dobutamina				
2-10 μg/kg/min	+	+++	++	0
> 10 μg/kg/min	++	++++	+++	0
Dopamina				
1-2 μg/kg/min	0	+	0	++++
2-10 μg/kg/min	0	++++	0	++++
10-20 μg/kg/min	+++	++++	0	0
Noradrenalina				
0,5-3 μg/kg/min	++++ +++	++	0	0

A **noradrenalina** se caracteriza por ser um agente vasoconstritor potente por seu efeito sobre os receptores alfa-adrenérgicos, mas também possui efeito inotrópico graças à sua ação sobre β1 e β2.
A **adrenalina** é um potente estimulador dos receptores α e β-adrenérgicos, determinando, com isso, aumento da pressão arterial por meio do aumento da contratilidade cardíaca e da resistência vascular periférica.
A **vasopressina** tem um efeito vasoconstritor direto, sem efeito inotrópico ou cronotrópico; também diminui o volume e aumenta a osmolaridade urinária.

Adrenalina (Epinefrina)

Nomes comerciais. Drenalin®, Epinefrina®.
Apresentação. Amp de 1 mL (1 mg/mL).
Usos. Parada cardíaca: fibrilação ventricular/taquicardia ventricular (FV/TV) sem pulso, atividade elétrica sem pulso (AESP), assistolia. Pode ser utilizada em infusão contínua como suporte hemodinâmico. Bradicardia com hipotensão sintomáticas que não responderam à atropina ou ao marcapasso.
Contraindicações. Arritmias cardíacas, glaucoma de ângulo fechado.
Posologia. 1 mg (1:10.000) a cada 3-5 minutos em *bolus* EV (ou 2-2,5 mg via tubo orotraqueal) durante as manobras de reanimação. Para uso como infusão contínua, a dose é de 2-10 μg/min.
Modo de administração. Diluir 2 mg com soro glicosado (SG) 5% até completar 250 mL (para infusão contínua). A concentração é de 8 μg/mL (= 0,133 μg/mgt). Administrar de forma contínua em acesso central. Extravasamento no tecido subcutâneo pode causar isquemia tecidual.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Biotransformação*: enzimas COMT e monoaminoxidase (MAO) no rim e no fígado; também sofre recaptação nos terminais sinápticos.
- *Meia-vida*: ~2 min.
- *Eliminação*: urina.

Ajuste da dose conforme função hepática e renal. Não é necessário.

Efeitos adversos. Angina, arritmias cardíacas, precordialgia, *flush*, hipertensão, aumento do consumo de oxigênio miocárdico, palidez, palpitações, morte súbita, taquicardia, vasoconstrição, ectopias ventriculares; ansiedade, tonturas, cefaleia, insônia, vertigem; xerostomia, náusea, vômitos; retenção urinária aguda em pacientes com obstrução do fluxo vesical; tremores, astenia; dor ocular, irritação ocular, precipitação ou exacerbação de glaucoma de ângulo fechado; fluxo sanguíneo renal e esplâncnico reduzido; dispneia, sibilos; diaforese.
Interações. Antidepressivos tricíclicos e hormônios da tireoide potencializam os efeitos da adrenalina; o risco de arritmias aumenta com o uso concomitante de digoxina e anestésicos gerais (ciclopropano ou hidrocarbonetos halogenados); bloqueadores α e β-adrenérgicos antagonizam os efeitos da adrenalina.
Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação. Indefinido na lactação.

Comentários

- Não administrar em locais com perfusão reduzida para evitar dano tecidual (p. ex., pênis, orelhas, dedos).
- O efeito clínico é dose-dependente. Em doses baixas, predominam os efeitos beta, aumentando a frequência cardíaca (FC), o volume sistólico e, com isso, o débito cardíaco (inotrópico e cronotrópico positivo); em altas doses, predomina o efeito alfa, com aumento da resistência vascular periférica.

Noradrenalina (Norepinefrina)

Nomes comerciais. Levophed®, Norepine®.
Apresentações. Amp de 1 mg/mL com 4 mL; amp de 8 mg com 4 mL.
Uso. Tratamento do choque persistente a despeito de reposição volêmica adequada.
Contraindicações. Durante procedimento anestésico com ciclopropano ou halotano devido ao risco de arritmias ventriculares.
Posologia. 0,5-30,0 μg/min em infusão contínua EV, titulada de modo a aumentar a pressão arterial (PA); a dose terapêutica normal é de 0,01-3,3 μg/kg/min.
Modo de administração. Sugestão para solução: 2 ampolas de 8 mg em 242 mL de diluente = 32 μg/mL. Compatibilidade: estável em SG 5% e Ringer lactato; incompatível com soro fisiológico (SF) 0,9% e soluções alcalinas.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Biotransformação*: enzimas COMT e MAO, no rim e no fígado; também sofre recaptação nos terminais sinápticos.
- *Meia-vida*: ~2 min.
- *Eliminação*: urina (na forma de metabólitos inativos).

Ajuste para função hepática e renal. Informação não disponível para insuficiência hepática (IH). Desnecessário ajuste na insuficiência renal (IR).
Efeitos adversos. Bradicardia, isquemia periférica (digital); cefaleia, ansiedade; necrose cutânea (se extravasamento); dispneia, dificuldade respiratória.
Interações. Os efeitos de norepinefrina podem ser aumentados pelos antidepressivos tricíclicos, inibidores da MAO, antihistaminínicos, betabloqueadores, guanetidina, reserpina e metildopa. Os seus efeitos podem ser diminuídos pelos efeitos dos antagonistas do cálcio.
Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação. Indefinida na lactação.

Comentários

- Administrar preferencialmente em cateter central.
- Exerce efeitos inotrópicos e cronotrópicos positivos e aumenta a resistência vascular periférica.
- Em doses elevadas, a FC pode cair reflexamente em decorrência do aumento excessivo da PA. Provoca menos taquicardia e arritmias do que a adrenalina.

Vasopressina

Nome comercial. Encrise®.
Apresentação. Amp de 1 mL com 20 UI/mL.
Usos. Tratamento e diagnóstico de diabete insípido, adjunto no tratamento de hemorragia do trato gastrintestinal (TGI) e varizes esofágicas, parada cardíaca, choque refratário.
Posologia. Para hemorragia do TGI, infusão contínua de 0,2-0,4 UI/min até parar o sangramento; a manutenção é de 12 h. Na parada cardíaca (TV ou FV sem pulso), são indicadas 40 UI (2 ampolas) em substituição à adrenalina. Choque refratário: 0,01-0,04 UI/min.
Modo de administração. Para administração EV ou endotraqueal na parada cardiorrespiratória, diluir em 10 mL de SF 0,9%. Para uso contínuo, diluir 20 U em 250 mL de SG 5%.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Biotransformação*: peptidase tecidual.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: não se liga.
- *Meia-vida plasmática*: 24 minutos.
- *Eliminação*: urina.

Ajuste para função hepática e renal. Pacientes com cirrose respondem com doses muito mais baixas.
Efeitos adversos. Febre, cefaleia, vertigem, bradicardia, hipertensão, arritmias, vasoconstrição, trombose venosa, insufi-

ciência vascular periférica e isquemia de extremidades, angina, BAV, parada cardíaca; náuseas, vômitos, diarreia; oligúria, hiponatremia, retenção e intoxicação hídrica; palidez, broncoespasmo.

Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação. Sem informação na lactação.

Comentários

- Uso cuidadoso em pacientes com doença vascular, renal e cardíaca.
- Infiltração local pode levar à necrose de extremidades.
- Idosos devem aumentar a ingestão hídrica quando em uso da vasopressina.
- Monitoração com eletrocardiograma (ECG) contínua durante o tratamento.

FÁRMACOS COM AÇÃO PREDOMINANTEMENTE INOTRÓPICA

São diversos os fármacos com ação na contratilidade cardíaca. Eles não mostram benefícios na redução da mortalidade cardíaca, mas se mostram efetivos na estabilização hemodinâmica e nos sinais e sintomas da hipoperfusão.

- Os **agonistas adrenérgicos**, dobutamina e dopamina, são os agentes inotrópicos positivos mais frequentemente usados para o suporte circulatório, a curto prazo, na insuficiência cardíaca avançada.

A **dobutamina** é predominantemente inotrópica por sua ação sobre os receptores β1 e β2 adrenérgicos, especialmente sobre o primeiro subtipo.
A **dopamina** atua sobre receptores dopaminérgicos, D1 e D2, exercendo efeitos vasodilatadores; sobre receptores β1 e β2, causando inotropismo, e também nos receptores alfa, em doses mais altas, causando vasoconstrição.

- Os **digitálicos**, representados principalmente pela digoxina, são derivados de uma planta – *digitalis* – com folhas em forma de dedos, cujo uso terapêutico tem referência milenar. O deslanosídeo é a sua forma injetável.

As indicações para o uso de digitálicos na **insuficiência cardíaca aguda** são principalmente taquicardia induzida pela insuficiência cardíaca ou fibrilação atrial com inadequado controle da frequência cardíaca. Não é recomendado o uso de digitálicos na insuficiência cardíaca devida à fase aguda pós-IAM pelo seu efeito pró-arrítmico.

Na **insuficiência cardíaca de longa data**, os digitálicos não se mostraram efetivos em reduzir a mortalidade geral e cardiovascular, mas estiveram associados com melhora dos sintomas e com diminuição das hospitalizações por insuficiência cardíaca quando utilizados em baixas doses a longo prazo.

Os digitálicos exercem efeito inotrópico por meio da inibição da enzima Na^+-K^+ ATPase e aumentam a troca sódio-cálcio intracelular ocorrendo, assim, aumento da concentração de cálcio intracelular.

- Os **inibidores da fosfodiesterase** III são representados no Brasil pela inamrinone, antigamente denominada amrinona (retirada do mercado brasileiro devido a importantes efeitos adversos), e pela milrinona. Seu uso se restringe à insuficiência cardíaca aguda. Devem ser preferidos à dobutamina em pacientes que utilizam betabloqueador concomitantemente e/ou com uma resposta insatisfatória a ela.

Os inibidores da fosfodiesterase III atuam aumentando os níveis de AMP cíclico ao reduzir a atividade dessa enzima, resultando em aumento da força de contração cardíaca e em

aceleração do relaxamento miocárdico; além disso, diminuem a resistência vascular sistêmica e pulmonar. São poucos os efeitos na atividade cronotrópica.

Esses fármacos estão associados ao aumento do risco de arritmias e aumento da demanda cardíaca pelo oxigênio. Devido aos seus efeitos vasodilatadores, devem ser utilizados com cuidado em pacientes com pressão sistólica baixa e naqueles com função renal comprometida.

Deslanosídeo

Nome comercial. Cedilanide®.
Apresentação. Amp de 2 mL com 0,2 mg/mL.
Usos. Insuficiência cardíaca congestiva (ICC) aguda e crônica, principalmente as associadas à fibrilação ou ao *flutter* supraventricular e ao aumento da frequência cardíaca.
Contraindicações. Bloqueios atrioventriculares (AV) de 2º ou 3º graus, parada sinusal, bradicardia sinusal.

Posologia

- Digitalização rápida (24 h) em casos de urgência: 0,8-1,6 mg/24 h, em 1-4 doses fracionadas.
- Digitalização lenta (3-5 dias): 0,6-0,8 mg/dia, podendo ser fracionada.
- Terapia de manutenção: 0,2-0,6 mg/dia, ou digoxina, VO, 0,25 mg. Dose máxima de 2 mg/dia.

Modo de administração. IM ou EV. A administração IM é bastante dolorosa, por isso não se deve administrar mais do que 2 mL por sítio de injeção. A administração EV deve ser lenta (> 5 minutos), podendo ser feita sem diluir ou diluindo ≥ 1:4 para evitar precipitação.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção:* 60-75%.
- *Início de ação*: 5-30 min após injeção EV.
- *Pico de ação*: 1-4 h.
- *Duração de ação:* 3-4 dias.
- *Biotransformação*: sofre hidrólise no estômago e redução pelas bactérias intestinais. Um dos principais metabólitos é a digoxina.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: 25%.
- *Meia-vida*: 38-40 h.
- *Eliminação*: urina (50-70% como droga inalterada).

Ajuste para função hepática e renal. É prudente reduzir a dose na IH. Na IR, ajustar da seguinte maneira:

- DCE 10-50 mL/min: administrar 25-75% da dose ou a cada 36 horas.
- DCE < 10 mL/min: administrar 10-25% da dose a cada 48 horas.
- Não é dialisado.

Efeitos adversos. Anorexia, náuseas, vômitos, fraqueza, cefaleia, apatia e diarreia. Em raras ocasiões (especialmente em pacientes arterioscleróticos idosos): confusão, desorientação, afasia, distúrbios visuais, sudorese fria, convulsões e síncope. Pode ocorrer bradicardia acentuada.
Interações. Cálcio, lítio e simpaticomiméticos podem aumentar o risco de arritmias cardíacas. Podem aumentar a sua concentração sérica: quinidina, antagonistas do cálcio (especialmente o verapamil), amiodarona, espironolactona e triantereno. A eritromicina e a tetraciclina podem aumentar indiretamente a concentração sérica, alterando a flora intestinal e, dessa forma, interferindo no metabolismo do medicamento. Diuréticos depletores de potássio, corticosteroides e anfotericina B podem contribuir para a intoxicação digitálica ao predispor à hipopotassemia.
Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação. Compatível com a lactação.

Comentários

- A posologia também deve ser reduzida nas insuficiências coronariana, hepática e em idosos. O ajuste da posologia deve ser feito por meio da determinação dos níveis séricos da digoxina (normal entre 1-2 ng/dL).

Digoxina

Genérico. Digoxina.
Apresentações. Cpr com 0,25 mg; elixir pediátrico 0,05 mg/mL com 60 mL.
Farmácia popular. Digoxina.
Apresentação. Cpr de 0,25 mg.
Nomes comerciais. Digobal®, Digoxina®.
Apresentações. Cpr com 0,125 e 0,25 mg.
Usos. ICC associada à fibrilação atrial, ICC associada à disfunção sistólica mesmo com ritmo sinusal.
Contraindicações. Cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva, síndrome de Wolff-Parkinson-White, bloqueio AV significativo.
Posologia. 0,125-0,25 mg/dia. Ajuste pelo nível sérico, procurando mantê-lo entre 1-2 ng/dL. Dose máxima: 0,25 mg/dia.
Modo de administração. VO; a presença de alimentos pode retardar, mas não alterar a taxa de absorção da digoxina.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Pico plasmático:* oral: ~1 h.
- *Início de ação*: oral: 1-2 h.
- *Pico de ação*: oral: 2-8 h.
- *Duração de ação*: 3-4 dias.
- *Biodisponibilidade:* oral: 70-80%.
- *Biotransformação*: metabolismo no estômago e no intestino, formando metabólitos que podem contribuir para os efeitos terapêuticos e tóxicos da digoxina. Na ICC, o metabolismo está reduzido.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: 30%; na uremia, a digoxina é deslocada dos seus sítios de ligação às proteínas plasmáticas.
- *Meia-vida*: 38-48 h.
- *Eliminação*: urina (50-70% como droga inalterada). Trinta por cento são excretados por vias não renais (intestino e metabolismo hepático).

Ajuste para função hepática e renal. Usar com cautela na IH.

- DCE 40-50 mL/min
  - Ataque: 75% da dose; manutenção: 0,125 mg/dia.
- DCE 10-40 mL/min
  - Ataque: 75-50% da dose; manutenção: 0,125 mg/dia.
- DCE < 10 mL/min
  - Ataque: 50% da dose; manutenção: 0,125 mg 2-4x/semana.

Efeitos adversos. Gastrintestinais (anorexia, náuseas, vômitos, diarreia), neurológicos (mal-estar, fadiga, confusão, vertigem, xantopsia), cardiológicos (palpitações, arritmias, síncope), sanguíneos (nível sérico de digoxina elevado; pode estar normal quando o potássio está baixo e causar toxicidade).
Interações. Amiodarona, ciclosporina, itraconazol, indometacina, tetraciclinas, eritromicina, claritromicina, quinidina, propiltiouracil, nitrendipino, diltiazem, verapamil e espironolactona aumentam o nível sérico de digoxina. O carvedilol inibe o metabolismo da digoxina, aumentando o risco de toxicidade. A succinilcolina tem sido implicada no aumento do risco de arritmias. Levotiroxina, metoclopramida, colestiramina e penicilamina diminuem os efeitos da digoxina.
Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação. Indefinida na lactação.

Comentários

- Monitorar potássio, cálcio, magnésio, ureia e creatinina.
- Hipocalemia, hipercalcemia e hipomagnesemia predispõem à toxicidade da digoxina.

- No hipertireoidismo, doses maiores podem ser necessárias; no hipotireoidismo, doses menores.

Dobutamina

Nomes comerciais. Bedford cloridrato de dobutamina®, Dobtan®, Dobutabbott®, Dobutal®, Dobuton®, Hibutan®.
Apresentação. Amp de 250 mg/20 mL.
Usos. ICC refratária, IAM com baixo débito, pós-operatório de cirurgia cardíaca com baixo débito, choque cardiogênico, disfunção miocárdica em choque séptico.
Contraindicações. Não há relatos significativos.
Posologia. 2,0-20 μg/kg/min, EV. Ocasionalmente, pode-se atingir 40 μg/kg/min.
Modo de administração. Sugestão para solução: 2 amp (500 mg) em 210 mL= 2 mg/ml; velocidade de infusão = 4-42 mL/h (para um paciente de 70 kg). Compatibilidade: estável em SF 0,9%, Ringer lactato e SG 5%. Incompatível com bicarbonato de sódio 5%.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Biotransformação*: metabolismo hepático e nos tecidos, formando metabólitos inativos.
- *Meia-vida*: 2 min.
- *Eliminação*: urina.

Ajuste para função hepática e renal. Informação não disponível na IH. Não é necessário ajuste na IR.
Efeitos adversos. Taquicardia, hipertensão, atividade ventricular ectópica aumentada, hipotensão, complexos ventriculares prematuros, angina, dor torácica inespecífica, palpitações; febre, cefaleia e parestesias; hipocalemia discreta; náusea; trombocitopenia; cãibras; dispneia.
Interações. A cocaína pode causar efeitos arrítmicos fatais. Inibidores da MAO, antidepressivos tricíclicos, metildopa, reserpina e guanetidina podem aumentar a resposta pressora aos simpaticomiméticos.
Gestação e lactação. Categoria de risco B na gestação. Indefinida na lactação.

Comentários

- Nos pacientes que vinham recebendo antagonista do receptor beta-adrenérgico, a resposta inicial à dobutamina pode ser atenuada até que o bloqueador do receptor seja metabolizado.
- Pacientes com fibrilação atrial podem apresentar aumento da resposta ventricular.
- Hipertensão é mais comum, mas hipotensão pode ocorrer. Deve-se sempre corrigir estados hipovolêmicos antes de administrar dobutamina.
- Inefetiva na presença de obstrução mecânica (p. ex., estenose aórtica grave).
- Utilizar cautelosamente em pós-IAM – pode causar aumento na demanda de oxigênio miocárdico.

Dopamina

Genérico. Cloridrato de dopamina.
Apresentação. Amp de 5 mg/mL com 10 mL.
Nomes comerciais. Dopabane®, Dopacris®, Revimine®, Revivan®.
Apresentação. Amp de 5 mg/mL com 10 mL.
Usos. ICC refratária, choque cardiogênico, choque séptico, disfunção ventricular pós-cirurgia cardíaca.
Contraindicações. Taquiarritmias e FV.
Posologia. 1-5 μg/kg/min, EV, até 50 μg/kg/min. Se doses acima de 20-30 μg /kg/min forem necessárias, outra droga com ação vasopressora direta pode ser mais benéfica (p. ex., adrenalina, noradrenalina). Os efeitos hemodinâmicos da dopamina são dose-dependentes: com baixa dose (1-5 μg/kg/min), há aumento do fluxo sanguíneo renal e débito urinário; com

dose intermediária (5-15 μg/kg/min), há aumento do fluxo sanguíneo, FC, inotropismo cardíaco e débito; com dose alta (> 15 μg/kg/min), começam a predominar os efeitos α-adrenérgicos, vasoconstrição e aumento da PA.

Modo de administração. Sugestão para solução: 5 amp em 200 mL de solução = 1 mg/mL. Velocidade de infusão de 20-100 mL/h (para pacientes com aproximadamente 70 kg). Compatibilidade: estável em SF 0,9%, Ringer lactato e SG 5%. Incompatível com bicarbonato de sódio 5%.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Duração de ação*: < 10 min.
- *Biotransformação*: COMT e recaptação nos terminais sinápticos.
- *Meia-vida*: 2 min.
- *Eliminação*: urina.

Ajuste para função hepática e renal. Informação não disponível na IH. Não é necessário na IR.

Efeitos adversos. Batimentos ectópicos, taquicardia, angina, palpitação, hipotensão, vasoconstrição, condução aberrante, bradicardia, alargamento do complexo QRS, arritmia ventricular (altas doses), gangrena (altas doses), hipertensão; cefaleia, ansiedade; náusea e vômitos; dispneia; midríase, pressão intraocular elevada; azotemia, poliúria.

Interações. Antidepressivos tricíclicos e inibidores da MAO exigem que não se use ou que se reduza a dosagem de dopamina. Alfa e betabloqueadores adrenérgicos, metildopa, cocaína, fenitoína e reserpina prolongam os seus efeitos.

Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação. Indefinida na lactação.

Comentários

- A taquicardia é mais acentuada do que com dobutamina, aumentando o risco de isquemia miocárdica em pacientes com doença arterial coronariana.
- O extravasamento de dopamina para tecidos moles pode causar sua necrose (preferir infusão via cateter central).

Milrinona

Nome comercial. Primacor IV®.

Apresentação. Amp com 1 mg/mL de 20 mL.

Usos. ICC refratária, insuficiência ventricular esquerda aguda, choque cardiogênico refratário apesar do uso de dobutamina e/ou dopamina.

Contraindicação. Hipersensibilidade aos componentes da fórmula.

Posologia. Dose de ataque de 50 μg/kg em 10 min, seguida de infusão EV contínua de 0,375-0,750 μg/kg/min. Dose máxima de 1,13 mg/kg/dia.

Modo de administração. EV em bomba de infusão.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Biotransformação*: metabolismo hepático, formando metabólitos ativos.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: 70%.
- *Meia-vida*: 30-60 min, estando dobrada em pacientes com ICC.
- *Eliminação*: urina (85%) na forma inalterada.

Ajuste para função hepática e renal. Sem informação específica para a função hepática; se houver alteração dos parâmetros de função hepática, descontinuar a medicação. Na IR, ajustar da seguinte forma:

- DCE 50 mL/1,73²/min: 0,43 μg/kg/min.
- DCE 30 mL/1,73²/min: 0,33 μg/kg/min.

- DCE 20 mL/1,73²/min: 0,28 μg/kg/min.
- DCE 10 mL/1,73²/min: 0,23 μg/kg/min.
- DCE 5 mL/1,73²/min: 0,20 μg/kg/min.

Efeitos adversos. Arritmia ventricular, hipotensão, náuseas, vômitos, reações alérgicas, trombocitopenia, hepatotoxicidade.

Interações. Não foram observadas interações significativas.

Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação. Indefinida na lactação.

Comentários

- Também melhora a função diastólica do ventrículo esquerdo, além da sua ação na disfunção sistólica.
- Potente efeito inotrópico e vasodilatador.

REFERÊNCIAS

Brunton LL, Lazo JS, Parker KL. Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 11th ed. New York: McGraw-Hill; 2006.

Dias FG. Choque. 1. ed. Porto Alegre: EDIPUCRS; 2002.

Hauptman PJ, Kelly RA. Digitalis. Circulation. 1999;99(9):1265-70.

Kam PCA, Williams S, Yoong FFY. Vasopressin and terlipressin: pharmacology and its clinical relevance. Anaesthesia. 2004;59(10):993-1001.

Lacy CF, Armstrong LL, Goldman MP, Lance LL. Drug information handbook international. 17th ed. Ohio: Lexi-Comp; 2008-2009.

Ng TNH, Singh AK, Dasta JF, Feldman D, Mebazaa A. Contemporary issues in the pharmacologic management of acute heart failure. Crit Care Clin. 2006;22(2):199-219.

Packer M, Gheorghiade M, Young JB, Costantini PJ, Adams KF, Cody RJ, et al. For RADIANCE study. Withdrawal of digoxin from patients with chronic heart failure treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors. N Engl J Med. 1993;329(1):1-7.

Parrillo J E. Aproach to the patient with shock. In Goldman L; Ausiello D. Cecil medicine. 23rd ed. Philadelphia: Elsevier; 2008. p. 742-63.

Rohde LE, Ribeiro JP. Agentes inotrópicos positivos na insuficiência cardíaca: evidências farmacológicas clínicas para a prática médica. Arq Bras Cardiol. 1994;63(6):537-42.

Rosito GA, Kuchenbecker R, Berwanger O, Barros E. (Org.). Terapêutica cardiovascular: das evidências para a prática clínica. Porto Alegre: Artmed; 2007.

Sweetman SC. Martindale Guía completa de consulta fármaco-terapéutica. 2. ed. Barcelona: Pharma; 2006.

The digitalis Investigation Group. The effects of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. N Engl J Med. 1997;336(8):525-33.

The Task Force on Acute Heart Failure of the European Society of Cardiology. Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure. Eur Heart J. 2005;26(11):384-416.

Urestky BF, Young JB, Shahidi E, Yellen LG, Harrison MC, Jolly MK. For PROVED study. Randomized study assessing the effect of digoxin withdrawal in patients with mild to moderate chronic congestive heart failure. J Am Coll Cardiol. 1993;22(4):955-62.

18

FÁRMACOS UTILIZADOS NA OBESIDADE

Rogério Friedman

O aumento da incidência de sobrepeso e obesidade tem se tornado um problema mundial. Estes são definidos, respectivamente, como índices de massa corporal (IMC) de 25-29 e ≥ 30 kg/m^2. Indivíduos **obesos** (IMC ≥ 30 kg/m^2) poderão necessitar do apoio de medicamentos quando o tratamento conservador se mostrar insatisfatório. O mesmo vale para pacientes com IMC ≥ 27 kg/m^2 se o sobrepeso estiver associado a outros fatores de risco ou doenças. Para todos os pacientes, está indicado um programa amplo de modificação do estilo de vida, que inclui dieta hipocalórica, reeducação alimentar e atividade física na maioria dos dias da semana. O uso de drogas no manejo da obesidade tem uma longa história de frustrações, fracassos, recidivas, dependência e alto custo. Nos últimos 15 anos, no entanto, surgiram fármacos mais eficientes e menos associados a efeitos adversos. Em geral, a quantidade de peso perdida atribuível ao tratamento farmacológico é modesta: menos de 5 kg em um ano.

Os medicamentos utilizados para o tratamento da obesidade podem ser divididos em duas grandes classes de acordo com o seu mecanismo de ação:

- supressores do apetite (catecolaminérgicos ou serotoninérgicos); e
- inibidores da lipase.

Os fármacos de primeira escolha incluem a sibutramina e o orlistate. Não há, até o momento, uma clara superioridade de eficácia de uma droga sobre a outra e não há evidências de benefício com o uso combinado. A duração do tratamento não está estabelecida. A maioria dos estudos realizados avaliou o uso dessas drogas por períodos de 1-2 anos. Há algumas referências quanto ao uso de fluoxetina, sertralina, bupropiona e topiramato no tratamento da obesidade. No entanto, a indicação de qualquer desses fármacos como droga antiobesidade é controversa e não oficialmente reconhecida pelos fabricantes ou agências reguladoras. A fluoxetina, a sertralina e a bupropiona serão abordadas no Capítulo 50, "Antidepressivos", e o topiramato, no Capítulo 40, "Antiepilépticos".

O último passo no tratamento da obesidade é a cirurgia bariátrica. Ela está indicada para indivíduos com IMC ≥ 40 kg/m^2 ou para aqueles com IMC ≥ 35 kg/m^2 com comorbidades significativas e com um importante impacto na qualidade de vida, nos quais o manejo mais conservador não assegurou resultados satisfatórios.

AGENTES CATECOLAMINÉRGICOS

A anfepramona, o femproporex e o mazindol atuam por estimulação adrenérgica. Nas diretrizes dos EUA e da União Europeia, não são mais considerados no arsenal terapêutico antiobesidade. São fármacos antigos, pouco avaliados em ensaios clínicos randomizados de longa duração, introduzidos no mercado há mais de três décadas. Sua eficácia a longo prazo é desconhecida. Em metanálises incluindo estudos de até 12 meses de duração, parecem contribuir para perdas modestas de peso quando comparados a placebo (1-3 kg quando somados à dieta e à atividade física). Em períodos curtos, de até três meses de tratamento, se observadas as contraindicações e as precauções, parecem ser seguros. Acima desse período, os riscos de efeitos adversos, tolerância e dependência são mais comuns com esses fármacos.

Anfepramona

Genérico. Cloridrato de anfepramona.
Apresentações. Cpr de 25 ou 75 mg; cpr de liberação lenta de 25 mg.
Nomes comerciais. Dualid S®, Hipofagin S®, Inibex S®.
Apresentações. Cpr de 25, 50 ou 75 mg; cps ou cpr de liberação prolongada de 50 ou 75 mg.
Uso. Tratamento adjuvante da obesidade.
Contraindicações. Hipertensão arterial sistêmica (HAS) grave ou não adequadamente tratada, doença aterosclerótica avançada (incluindo angina estável, infarto agudo do miocárdio (IAM) prévio, claudicação intermitente, dor isquêmica em repouso, acidente vascular encefálico (AVE), angina mesentérica), arritmias, hipotireoidismo não tratado, feocromocitoma, glaucoma, hiperplasia de próstata, insuficiência hepática ou renal, alcoolismo, drogadição, epilepsia, uso concomitante de inibidores da monoaminoxidase – IMAOs (esperar 15 dias após a interrupção do IMAO para iniciar a anfepramona).
Posologia. 25-50 mg, 2-3x/dia, ou 75 mg/dia (cps de liberação prolongada), durante 4 semanas. Não aumentar a dose.
Modo de administração. VO, antes das refeições. Cápsulas ou comprimidos de liberação prolongada devem ser administrados 2 horas antes do almoço.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção*: é fácil a partir do trato gastrintestinal (TGI).
- *Biotransformação*: metabolismo hepático.
- *Eliminação*: na urina.

Ajuste da dose conforme para hepática e renal. Uso contraindicado nessas condições, segundo o fabricante.
Efeitos adversos. Vertigem, cefaleia, insônia, nervosismo, irritabilidade, psicoses, depressão, alterações do paladar, boca seca, náusea, vômitos, diarreia, constipação, hipertensão, taquicardia, arritmias, dor torácica, hipotensão, disfunção sexual, ginecomastia, distúrbios de micção, urticária, exantema.
Interações. IMAOs podem potencializar o efeito simpaticomimético da anfepramona; utilizar esses fármacos com um intervalo de, no mínimo, 14 dias. Os efeitos de alguns anti-hipertensivos (guanetidina, metildopa, clonidina) podem ser atenuados. O uso concomitante de anestésicos voláteis pode levar a arritmias e à crise hipertensiva pré-operatória.
Gestação e lactação. Atravessa a barreira placentária. Categoria de risco B na gestação. Uso não recomendado pelo fabricante na gestação e na lactação.

Comentários

- Usar por, no máximo, quatro semanas e, se for necessário continuar o tratamento, fazer uma pausa de um mês.
- Uso não recomendado para menores de 12 anos.
- É detectada em testes *antidopping* como derivado de anfetamina, devendo o uso lícito ser diferenciado do ilícito.
- Atividades que requeiram atenção, como dirigir automóveis e operar máquinas, podem ficar prejudicadas.
- Os comprimidos contêm açúcar (orientar os diabéticos).
- No uso crônico ou não controlado, tem potencial de tolerância e dependência.

Femproporex

Nome comercial. Desobesi-M®.
Apresentação. Cps de 25 mg.
Uso. Tratamento adjuvante da obesidade.
Contraindicações. Cardiopatia, HAS, arteriosclerose avançada, hipertireoidismo, glaucoma, alcoolismo e drogadição, alterações extrapiramidais, distúrbios psiquiátricos, agitação psicomotora, epilepsia, uso concomitante de IMAO.
Posologia. 25 mg, 1x/dia.
Modo de administração. VO, às 10 horas da manhã.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção*: é fácil a partir do TGI.
- *Biotransformação*: metabolismo hepático.
- *Eliminação*: na urina.

Ajuste para função hepática e renal. Deve-se evitar o uso em pacientes com disfunção hepática ou renal.
Efeitos adversos. Vertigem, tremor, irritabilidade, depressão, agitação psicomotora, reflexos hiperativos, fraqueza, tensão, insônia, confusão, ansiedade, cefaleia, calafrios, rubor ou palidez da face, palpitação, arritmias, angina, hipertensão ou hipotensão, boca seca, gosto metálico, náusea, vômito, diarreia, cãibras, alteração da libido, urticária.
Interações. Lítio e alfametiltirosina podem antagonizar o seu efeito. Utilizar IMAO e femproporex com um intervalo de, no mínimo, 14 dias.
Gestação e lactação. Uso contraindicado na gestação e na lactação segundo o fabricante.

Comentários

- Uso não recomendado para menores de 12 anos.
- A retirada deve ser gradual se for usado por longo período de tempo.
- Os comprimidos contêm açúcar (orientar os diabéticos).
- O uso crônico pode induzir tolerância e dependência.

Mazindol

Nomes comerciais. Absten S®, Fagolipo®, Moderine®.
Apresentações. Cpr de 1 e 2 mg.
Uso. Tratamento adjuvante da obesidade.
Contraindicações. Cardiopatia, HAS, arteriosclerose avançada, hipertireoidismo, glaucoma, alcoolismo e drogadição, alterações extrapiramidais, distúrbios psiquiátricos, agitação psicomotora, epilepsia, uso concomitante de IMAO.
Posologia. 0,5-3 mg/dia, divididos em 1-2 tomadas.
Modo de administração. VO, antes do almoço.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção*: é adequada a partir do TGI.
- *Biotransformação*: metabolismo hepático.
- *Eliminação*: na urina (como droga inalterada e parte na forma de metabólitos).

Ajuste para função hepática e renal. Deve-se evitar o uso em pacientes com disfunção hepática ou renal.

Efeitos adversos. Vertigem, tremor, irritabilidade, depressão, agitação psicomotora, reflexos hiperativos, fraqueza, tensão, insônia, confusão, ansiedade, cefaleia, calafrios, rubor ou palidez da face, palpitação, arritmias, angina, hipertensão ou hipotensão, boca seca, gosto metálico, náusea, vômito, diarreia, cãibras, alteração da libido, urticária, exantema.
Interações. Utilizar IMAO e mazindol com um intervalo de, no mínimo, 14 dias. O uso com betabloqueadores pode precipitar hipertensão grave. O uso com antidepressivos tricíclicos pode aumentar o risco de efeitos cardiovasculares.
Gestação e lactação. Uso contraindicado na gestação e na lactação.

Comentários

- Uso não recomendado para menores de 12 anos.
- O potencial de tolerância e dependência existe, como para todas as drogas catecolaminérgicas.

INIBIDOR DA LIPASE INTESTINAL

O único representante da categoria é o orlistate. Ele atua como inibidor reversível das lipases gástrica e pancreática, reduzindo a absorção de gorduras em aproximadamente 30%.

A maioria dos estudos disponíveis com esse fármaco limita-se a 12 meses de acompanhamento. Neles, mostrou-se que contribui com 2-5 kg de perda ponderal adicional em relação ao placebo. Além disso, tem benefício no controle glicêmico e do perfil lipídico de pacientes com diabete melito tipo 2.

Orlistate

Nome comercial. Xenical®.
Apresentação. Cps de 120 mg.
Uso. Tratamento adjuvante da obesidade.
Contraindicações. Síndrome de má absorção crônica, colestase.
Posologia. 120 mg, 3x/dia. Dose máxima de 360 mg/dia.
Modo de administração. VO, junto (ou até 1 hora após) com cada refeição com significativo teor de gordura.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção*: é mínima a partir do TGI.
- *Biotransformação*: metabolismo na parede intestinal, formando metabólitos inativos.
- *Eliminação*: fezes (83% como droga inativada) e urina (< 2%).

Ajuste para função hepática e renal. Não há informação disponível. Por sua absorção mínima ou ausente, é considerado seguro nessas situações.
Efeitos adversos. Cefaleia foi relatada com frequência similar à relatada com placebo. Diarreia, esteatorreia, urgência fecal, flatulência com incontinência fecal, dor ou desconforto abdominal ocorrem nos pacientes que não seguem as recomendações dietéticas específicas (redução apreciável no teor de gordura das refeições); náuseas e vômitos são raramente relatados; há um potencial para deficiência de vitaminas lipossolúveis, em geral sem repercussão clínica, mas que requer monitoração; mialgia, artralgia, urticária e irregularidade menstrual foram descritas.
Interações. A absorção de amiodarona pode ser reduzida. Os níveis de ciclosporina podem ser reduzidos se essa droga for administrada concomitantemente ao orlistate (administrar ciclosporina 2 horas antes ou após a administração de orlistate). Monitorar parâmetros da coagulação em pacientes tratados com anticoagulante oral.
Gestação e lactação. Categoria de risco B na gestação. A secreção no leite materno

é desconhecida, não recomendado na lactação.

Comentários

- Os efeitos adversos sobre o TGI podem aumentar significativamente com refeições muito gordurosas.
- A suplementação de vitaminas lipossolúveis deve ser considerada no tratamento prolongado, já que o orlistate diminui a absorção dessas substâncias.
- Uso não recomendado para menores de 12 anos.

AGENTE SEROTONINÉRGICO

A sibutramina é o seu representante. Exerce os seus efeitos terapêuticos por meio da inibição da recaptação da noradrenalina, serotonina e dopamina, promovendo saciedade.

A maioria dos estudos com esses agentes também se limita a 12 meses de acompanhamento. Neles, foi demonstrado que contribuem com 2-5 kg de perda ponderal adicional quando comparados ao placebo. Além disso, beneficiam o controle glicêmico. Uma desvantagem dessa classe é o aumento dos níveis pressóricos e pior controle da doença em hipertensos.

Sibutramina

Genérico. Cloridrato de sibutramina.
Apresentações. Cps de 10 e 15 mg.
Nomes comerciais. Biomag®, Plenty®, Reductil®, Redulip®, Sibutran®, Slenfig®.
Apresentações. Cps de 10 e 15 mg.
Uso. Tratamento adjuvante da obesidade.
Contraindicações. Uso concomitante com IMAOs e outros supressores do apetite de ação central, anorexia nervosa, bulimia nervosa, arritmias, hipertensão arterial sistêmica mal controlada, doença arterial coronariana, acidente vascular encefálico. O uso concomitante com antidepressivos inibidores seletivos da recaptação de serotonina deve ser cuidadosamente avaliado e monitorado.
Posologia. Iniciar com 10 mg, 1x/dia; após 4 semanas, a dose pode ser aumentada para 15 mg, 1x/dia. Excepcionalmente, doses de 20 mg diários podem ser empregadas.
Modo de administração. VO, pela manhã. Pode ser administrada com ou sem alimentos.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção*: é rápida a partir do TGI.
- *Pico plasmático*: 1,2 hora.
- *Biotransformação*: extenso metabolismo de primeira passagem, formando metabólitos ativos M1 e M2. Esses metabólitos atingem concentração máxima em 3 horas após a administração oral.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: > 94%.
- *Meia-vida*: 1 h para a sibutramina; 14-16 h para os seus metabólitos ativos.
- *Eliminação*: na urina (77% como metabólitos inativos) e nas fezes.

Ajuste para função hepática e renal. Uso não recomendado na insuficiência hepática (IH) e na insuficiência renal (IR) graves.
Efeitos adversos. Cefaleia, insônia, boca seca, anorexia, constipação, sonolência, depressão, sede, aumento da frequência cardíaca (em média, 5 bpm, raramente levando à taquicardia), elevação da pressão arterial (4-5 mmHg), palpitação, dor torácica, vasodilatação, dor nas costas, fraqueza, artralgia, mialgia, reações alérgicas, faringite, sinusite, laringite, tosse, equimoses, aumento das transaminases, dispepsia, gastrite, alteração do paladar, xerostomia, dismenorreia.
Interações. Há risco de síndrome serotonérgica com o uso concomitante de bus-

pirona, inibidores seletivos da recaptação da serotonina, sumatriptano (e agonistas serotonérgicos similares), diidroergotamina, lítio, triptofano, analgésicos opioides e venlafaxina. Utilizar IMAO e sibutramina com um intervalo de, no mínimo, 14 dias. Os níveis de antidepressivos tricíclicos podem ser aumentados. Cetoconazol e eritromicina podem inibir o metabolismo da sibutramina, aumentando os seus níveis séricos. Evitar excesso do consumo de álcool. Indutores da CYP3A4 (como fenobarbital, fenitoína, carbamazepina e rifampicina) podem reduzir os seus níveis.
Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação, sendo contraindicada nessa condição, segundo o fabricante. A secreção no leite materno é desconhecida, não sendo recomendada na lactação.

Comentários

- Usar com cautela em pacientes com epilepsia, hipertensão, colecistite, glaucoma de ângulo fechado, sintomas psiquiátricos e em idosos.
- A segurança em menores de 16 anos não está estabelecida.
- Não tem potencial de abuso, podendo, por isso, ser descontinuada abruptamente.
- Monitorar periodicamente a função hepática e a pressão arterial.

ANTAGONISTAS DO RECEPTOR ENDOCANABINOIDE CB1

Foi uma nova classe de fármacos introduzida comercialmente em 2007-2008, cujo representante foi o rimonabanto (nome comercial: Acomplia®). Agem suprimindo a ingestão dos alimentos por inibição dos receptores endocanabinoides CB1 distribuídos no sistema nervoso central (SNC). Uma melhora no perfil de resistência à insulina foi relatada, o que sugere um possível mecanismo de ação periférico. Distúrbios psiquiátricos, principalmente alteração do humor e depressão, foram relatados na fase pós-comercialização do rimonabanto, que foi retirado do mercado internacional em outubro de 2008. Os lançamentos de fármacos concorrentes, da mesma classe, foram suspensos pelos fabricantes. As autoridades regulatórias da Europa e dos Estados Unidos exigiram mais estudos sobre a frequência e o impacto de efeitos no SNC, principalmente do tipo psiquiátrico, cuja incidência foi, inicialmente, considerada acima do esperado. Neste momento, não há nenhum representante dessa classe disponível no mercado.

REFERÊNCIAS

Avenell A, Broom J, Brown TJ, Poobalan A, Aucott L, Stearns SC, Smith WC, et al. Systematic review of the long-term effects and economic consequences of treatments for obesity and implications for health improvement. Health Technol Assess. 2004;8(21):iii-iv, 1.

Bray GA. Medical therapy for obesity: current status and future hope. Med Clin North Am. 2007; 91(6):1225-53.

Caro JF, editor. Obesity [Internet]. 2008 [capturado 2009 Jan 26]. Disponível em: http://www.endotext.org/obesity/index.htm

EMEA (European Medicines Agency). The European Medicines Agency recommends suspension of the marketing authorisation of Acomplia [Internet]. London: EMEA; 2008 [capturado 2009 Aug 26]. Disponível em: http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/acomplia/53777708en.pdf

Lacy CF, Armstrong LL, Goldman MP, Lance LL. Drug information handbook international. 17th ed. Ohio: Lexi-Comp; 2008-2009.

Lean M, Finer N. Management: ABC of obesity. Part II: drugs. BMJ. 2006;333(7572):794-7.

National Heart Lung and Blood Institute. Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults [Internet]. Bethesda: Author; [200-] [capturado 2009 Jan 26]. Disponível em: http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/obesity/ob_home.htm

Snow V, Barry P, Fitterman N, Qassem A, Weiss K. Pharmacologic and surgical management of obesity in prymare care: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. Ann Intern Med. 2005; 142(7):525-31.

19

FÁRMACOS UTILIZADOS NOS DISTÚRBIOS DA TIREOIDE

Simone Magagnin Wajner
Ana Luiza Maia

Os hormônios tireoidianos têm um papel fundamental no desenvolvimento, no crescimento e na homeostase metabólica. Além de regular processos, como consumo de energia e produção de calor, participam da regulação da síntese proteica dos tecidos hepático, cardíaco, neurológico e muscular. Existem dois tipos de hormônios tireoidianos: tiroxina (T4) e triiodotironina (T3). O T3 é a forma biologicamente ativa do hormônio tireoidiano.

HIPERTIREOIDISMO

No hipertireoidismo, os tecidos estão expostos a quantidades excessivas do hormônio tireoidiano. Entre as causas de hipertireoidismo estão a doença de Graves – condição autoimune em que autoanticorpos direcionados contra os receptores de TSH da tireoide levam a uma ativação contínua da glândula e ao desenvolvimento de um ou mais nódulos com funcionamento autônomo. Diversas formas de tireoidite – condição patológica em que os folículos tireoidianos são danificados – podem levar a uma liberação aumentada do hormônio tireoidiano na circulação. Outras condições mais raras que resultam em hipertireoidismo são: tumores hipofisários com liberação de TSH, *struma ovarii*, coriocarcinoma, hipertireoidismo induzido por iodo, câncer folicular metastático e tireotoxicose factícia.

As drogas antitireoidianas podem ser utilizadas no tratamento do hipertireoidismo em diferentes situações:

1. como tratamento definitivo
2. em conjunto com iodo radiativo e
3. para controle da doença antes de procedimento cirúrgico.

O metimazol (1-methyl-2-mercaptoimidazole) e o propiltiouracil (6-propyl-2-thiouracil) são ativamente concentrados pela glândula tireoide contra um gradiente de concentração. Seu efeito primário é a inibição da síntese do hormônio tireoidiano pela interferência na iodinação dos resíduos tirosina da tireoglobulina, passo importante da síntese hormonal. As drogas antitireoidianas têm efeitos imunossupressivos clinicamente importantes. O propiltiouracil bloqueia também a conversão intratireoidiana e periférica da tiroxina em triiodotironina.

A melhora no estado tireotóxico geralmente é notada em 3 a 6 semanas a partir do início do tratamento. A resposta clínica está relacionada com a dosagem utilizada e com a gravidade da doença. O seguimento dos pacientes deve ser feito com controle de T4 e T3, uma vez que os níveis de TSH permanecem suprimidos por semanas ou até mesmo meses após a remissão da doença. De modo geral, as drogas antitireoidianas devem ser utilizadas por um período de 12-18 meses no tratamento da doença de Graves, quando o objetivo é a remissão do quadro imunológico.

Metimazol (Tiamazol)

Nome comercial. Tapazol®.
Apresentações. Cpr de 5 e 10 mg.
Uso. Hipertireoidismo.
Contraindicação. Hipersensibilidade aos componentes da fórmula.

Posologia

Adultos

- Dose inicial: 5-15 mg/dia nos casos leves; 20-30 mg/dia nos casos moderados; e 40-60 mg/dia nos casos graves.
- Manutenção: 5-10 mg/dia, em dose única, ajustada de acordo com o T3, T4 e TSH.

Crianças

- Iniciar com 0,4 mg/kg/dia, dividida em 3 doses, e manter com 0,2 mg/kg/dia em dose única diária.

Modo de administração. VO.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Início de ação:* 12-18 h.
- *Duração de efeito:* 36-72 h.
- *Distribuição:* se concentra na tireoide.
- *Biotransformação*: metabolismo hepático.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: não se liga.
- *Meia-vida*: 4-13 h.
- *Eliminação*: na urina (80%).

Ajuste para função hepática e renal. Como a meia-vida de eliminação pode ser aumentada nessas condições, a dose necessária para o alcance dos alvos terapêuticos poderá ser menor.
Efeitos adversos. Estudos demonstram que aproximadamente 7,1% dos pacientes em uso dessa medicação podem apresentar algum efeito adverso. A reação mais comum (10% dos casos) é uma erupção cutânea leve a moderada, ocasionalmente purpúrica e papular. Normalmente não é necessária a interrupção do tratamento, mas, em casos graves, deve ser considerada a troca da droga por outra tionamida. Outras complicações menos frequentes são náuseas, vômitos, artralgias, mialgia, neurite, colestase, trombocitopenia, perda de cabelo, perda do paladar, cefaleia, sialoadenopatia e linfadenopatia, edema, síndrome semelhante ao lúpus e psicose tóxica. A ocorrência de aplasia de medula é rara (0,1% dos pacientes), mas deve ser suspeitada se o paciente em uso dessa medicação apresentar febre e dor de garganta. Nesses casos, é mandatória a realização de hemograma.
Interações. O efeito da varfarina pode ser potencializado.
Gestação e lactação. Apesar de estudos anteriores contraindicarem essa medicação durante o aleitamento materno, estudos atuais demonstram que a administração do metimazol é compatível com a lactação.

Comentários

- O paciente deve ser orientado a procurar atendimento médico e suspender a medicação se ocorrer febre, dor de gar-

ganta, *rash*, icterícia ou artralgias com o uso do medicamento.

- É a droga de escolha nos casos em que é feito pré-tratamento com droga antitireoidiana antes da administração de iodo–131, uma vez que estudos recentes demonstram que essa droga, interrompida quatro dias antes da administração do radiodo, não altera a taxa de cura ou o sucesso da terapia definitiva.

Propiltiouracil

Nomes comerciais. Propil®, Propilracil®.
Apresentação. Cpr de 100 mg.
Usos. Hipertireoidismo. É o fármaco de eleição na crise tireotóxica por bloquear a conversão intratireoidiana e periférica de T4 a T3.
Contraindicação. Hipersensibilidade aos componentes da fórmula.

Posologia

Adultos

- Dose inicial: 100 mg, 3x/dia; em casos graves, 300-800 mg, 3x/dia.
- Dose de manutenção: 100-150 mg/dia, em doses divididas a cada 8-12 horas.

Crianças

- 6-10 anos: dose inicial de 50-150 mg/dia, em doses fracionadas.
- Maiores de 10 anos: dose inicial de 150-300 mg/dia, em doses fracionadas. A dose de manutenção, em geral, está entre um e dois terços da dose inicial e deve ser ajustada de acordo com T3, T4 e TSH.
- Em idosos, iniciar com doses mais baixas, em geral, 100-300 mg/dia.

Modo de administração. VO. Administrar com a mesma relação com as refeições todos os dias, ou seja, sempre com as refeições ou sempre entre elas.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção*: é rápida a partir do trato gastrintestinal (TGI).
- *Pico plasmático:* 1 h.
- *Início de ação:* 24-36 h.
- *Distribuição:* se concentra na tireoide.
- *Biotransformação*: metabolismo hepático.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: 75-80%.
- *Meia-vida*: 1-1,5 h; na doença renal grave, é de 8,5 h.
- *Eliminação*: na urina (35%).

Ajuste para função hepática e renal. Como a meia-vida de eliminação pode ser aumentada nessas condições, a dose necessária para o alcance dos alvos terapêuticos poderá ser menor.
Efeitos adversos. Estudos demonstram que aproximadamente 3,3% dos pacientes em uso dessa medicação podem apresentar algum efeito adverso. Podem ocorrer erupção cutânea, urticária, náuseas, vômitos, artralgias, parestesias, perda do paladar, queda de cabelo, mialgia, cefaleia, prurido, sonolência, neurite, edema, vertigem, pigmentação da pele, hepatite, nefrite, sialoadenopatia e linfadenopatia. O risco de agranulocitose com propiltiouracil independe da dose utilizada, sendo estimado em aproximadamente 0,4%. Em caso de febre associada a sintomas de orofaringe, o paciente deve suspender a droga e procurar serviço de emergência para realização de hemograma.
Interações. O efeito da varfarina pode ser potencializado.
Gestação e lactação. Apesar de estudos antigos contraindicarem essa medicação durante o aleitamento materno, estudos atuais demonstram que a administração do propiltiouracil é compatível com a lactação.

Comentários

- O propiltiouracil é preferido ao metimazol na gestação por cruzar menos a barreira placentária.

- O desenvolvimento de agranulocitose com propiltiouracil não é dose-dependente e é reversível com a descontinuação da droga. O paciente deve ser orientado a procurar atendimento médico e suspender a medicação se ocorrer febre, dor de garganta, *rash*, icterícia ou artralgias com o uso do medicamento.
- Outros fármacos podem ser empregados como terapia adjuvante no tratamento sintomático dos pacientes tireotóxicos. Entre elas, os antagonistas -adrenérgicos são efetivos em antagonizar os efeitos catecolaminérgicos da tireotoxicose, reduzindo taquicardia, tremor, palpitações e ansiedade. Bloqueadores do canal da cálcio também podem ser utilizados para controle da taquicardia e prevenção de taquiarritmias supraventriculares. Essas drogas devem ser descontinuadas quando o paciente estiver eutireóideo.

HIPOTIREOIDISMO

O hipotireoidismo é a mais frequente disfunção da tireoide, sendo resultante de tireoidite autoimune crônica (tireoidite de Hashimoto), destruição apoptótica das células da tireoide ou deficiência de iodo em áreas endêmicas. Essas patologias resultam em produção insuficiente do hormônio tireoidiano e são denominados hipotireoidismo primário. A incidência na população em geral é de aproximadamente 1-2%, podendo alcançar 10% em indivíduos com mais de 65 anos. O hipotireoidismo central ocorre menos frequentemente e é resultante da falência de secreção de TSH (hipotireoidismo secundário) ou mesmo de TRH (hipotireoidismo terciário).

Tiroxina (levotiroxina)

Nomes comerciais. Euthyrox®, Levoid®, Puran T4®, Synthroid®.

Apresentações. Cpr de 25, 50, 75, 88, 100, 112, 125, 150, 175 e 200 μg.
Usos. Hipotireoidismo de qualquer etiologia, supressão do TSH.
Contraindicações relativas. IAM recente e insuficiência suprarrenal não tratada.

Posologia

Adultos

Doses iniciais de 50 μg/dia, aumentando-se 25 μg a cada 3-4 semanas, até que o efeito seja alcançado; ou 1,7 μg/kg nos casos sintomáticos e 1,0 μg/kg nos assintomáticos. A dose de manutenção é, em geral, de 75-125 μg/dia. Reposição hormonal para supressão do TSH em pacientes com carcinoma diferenciado da tireoide: 2,0-3,0 μg/kg/dia durante 7-10 dias. Ajustar a dose a cada 4-6 semanas, conforme TSH sérico no hipotireoidismo primário ou T4 sérico no secundário.

Crianças

- 0-3 meses: 10-15 μg/kg/dia.
- 3-6 meses: 8-10 μg/kg/dia.
- 6-12 meses: 6-8 μg/kg/dia.
- 1-5 anos: 5-6 μg/kg/dia.
- 6-12 anos: 4-5 μg/kg/dia.
- > 12 anos: 2-3 μg/kg/dia.
- Ajustar a dose a cada 4-6 semanas, conforme TSH sérico no hipotireoidismo primário ou T4 sérico, no secundário.

Modo de administração. VO. Deve ser administrada com o estômago vazio, pelo menos 1 hora antes dos alimentos. Administrar com intervalos de 4 horas com drogas como colestiramina, sulfato ferroso, sucralfato e hidróxido de alumínio.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Pico plasmático:* 2-4 h.
- *Início de ação:* 3-5 dias.
- *Biotransformação*: metabolismo hepático a triiodotironina, seu metabólito ativo.

- *Ligação a proteínas plasmáticas*: > 99%.
- *Meia-vida*: 9-10 dias.
- *Eliminação*: na urina e nas fezes.

Efeitos adversos. Na superdosagem: agravamento de cardiopatia preexistente (angina, arritmias), sinais de tireotoxicose (taquicardia, insônia, excitabilidade, cefaleia, sudorese, tremor, febre, emagrecimento rápido, diarreia), perda de massa óssea. Em casos de subdosagem: apatia, cansaço, sonolência, cefaleia, fraqueza, ganho de peso.

Interações. A levotiroxina pode diminuir os efeitos dos hipoglicemiantes orais e da insulina e alterar os efeitos de anfetaminas, anticoagulantes orais, antidepressivos, digitálicos, efedrina, adrenalina, metilfenidato. A colestiramina e os contraceptivos orais reduzem os seus efeitos; o ácido acetilsalicílico e a fenitoína aumentam os seus efeitos. Amiodarona e tiroxina reduzem a depuração da tiroxina.

Gestação e lactação. Não tem contraindicações. O hipotireoidismo não compensado oferece riscos à gestação.

Comentários

- Devem ser monitorados TSH e hormônios tireoidianos quando indicados, pressão arterial, frequência cardíaca e crescimento.
- Em pacientes com doença cardíaca e também em idosos, deve-se iniciar o tratamento com doses de 12,5 μg de levotiroxina com aumentos de 12,5 μg a 25 μg a cada 6-8 semanas.

REFERÊNCIAS

Andrade V, Gross JL, Maia AL. The effect of methimazole pretreatment on the efficacy of radioactive iodine therapy in graves' hyperthyroidism: one-year follow-up of a prospective, randomized study. J Clin Endocrinol Metab. 2001;86(8):3488-93.

Chaves RG, Lamounier JA. Uso de medicamentos durante a lactação. J Pediatr. 2004;80(5 supl):S189-S198.

Davies TF, Larsen PR. Hypothyroidism and thyroiditis. In: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS. Williams textbook of endocrinology. 10th ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2003. p. 423-55.

Davies TF, Larsen PR. Thyrotoxicosis. In: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS. Williams textbook of endocrinology. 10th ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2003. p. 374-421.

Farwell AP, Braverman LE. Thyroid and antithyroid drugs. In: Hardman JG, Limbird LE, Goodman GA. Goodman & Gilman´s: the pharmacological basis of therapeutics. 10th ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 1563-96.

Maia AL. Type 1 iodothyronine deiodinase is the major source of circulating T3 in hyperthyroidism: implications for therapy. Nat Clin Pract Endocrinol Metab. 2007;3(11):740-1.

20 ANTIDIABÉTICOS ORAIS, INJETÁVEIS E INSULINAS

Letícia Schwerz Weinert
Tatiana F. Eyff
Jordana de Fraga Guimarães
Sandra Silveiro

A abordagem central do paciente com diabete melito tipo 2 (DM2) deve ser realizada com medidas não farmacológicas, incluindo dieta hipocalórica e atividade física, já que mais de 80% desses pacientes apresentam-se obesos, com quadro de síndrome metabólica.

O consenso atual de tratamento recomenda iniciar o agente metformina já no diagnóstico do DM2, pois a maioria dos pacientes falha em atingir controle glicêmico ideal apenas com medidas não farmacológicas, apresenta dificuldade para perder peso e também progressão da doença (Fig. 20.1).

Os antidiabéticos orais melhoram o controle glicêmico, podem promover redução na incidência de complicações associadas ao DM2 e apresentam boa aceitação pelos pacientes, com simplicidade de prescrição, sendo, portanto, a primeira escolha no tratamento de indivíduos com DM2. A possível exceção seriam pacientes muito descompensados e sintomáticos, com glicemias acima de 270 mg/dL e presença de cetose, casos em que a aplicação de insulina seria o mais indicado.

Atualmente, a American Diabetes Association (ADA) e a American Heart Association (AHA) recomendam que a HbA1c-alvo seja menor do que 7% de uma forma geral (ADA: nível B; AHA: nível A). A glicemia de jejum deve situar-se de 70-130 mg/dL. Alvos menos rigorosos têm sido sugeridos para indivíduos com história de hipoglicemia grave, expectativa de vida limitada, doença micro ou macrovascular avançada ou comorbidades importantes (ADA e AHA: nível C).

A escolha do antidiabético é influenciada pela efetividade sobre o controle glicêmico, segurança, tolerabilidade, nível da glicemia, facilidade de uso e custo. Cinco categorias de agentes com distintos mecanismos de ação encontram-se disponíveis:

- **Aumento da ação da insulina**
  - biguanidas (metformina)
  - tiazolidinedionas (rosiglitazona, pioglitazona)
- **Aumento da secreção de insulina**
  - sulfonilureias (glibenclamida, gliclazida, glimepirida, glipizida)
  - meglitinidas (repaglinida)
  - derivados da fenilalanina (nateglinida)

- **Retardo na absorção da glicose**
  - inibidores da α-glicosidase (acarbose)
- **Incretinomiméticos**
  - inibidores da dipeptidil peptidase 4 (sitagliptina, vildagliptina)
  - agonistas do *glucagon-like peptide* 1 (exenatida)
- **Insulina**

Um dos fatores a considerar na escolha do antidiabético é o nível de controle glicêmico do paciente. Quando o controle está próximo do ideal (HbA1c < 7,5%), pode-se iniciar o tratamento com medicações de início de ação mais lento e/ou com menor potencial para redução da glicemia. Entretanto, em pacientes com glicemia elevada (HbA1c > 8,5%), sugere-se iniciar o tratamento com medicações com maior eficácia e com início de ação mais rápido. Metformina, sulfonilureias, repaglinida e tiazolidinedionas reduzem a glicemia de forma similar, reduzindo a HbA1c em torno de 1-2%. Os outros agentes têm menor efeito (Tab. 20.1).

Com base na literatura atual, os dados são insuficientes para recomendar uma determinada classe de antidiabéticos ou uma associação deles sobre os demais agentes, quando consideramos seu efeito na prevenção de complicações micro ou macrovasculares.

Após a seleção do medicamento, a menor dose eficaz deve ser prescrita, podendo ser aumentada a cada 1 ou 2 semanas até que o controle glicêmico ou a dose máxima sejam alcançados. Quando se atinge a dose máxima de uma medicação, pode-se associar um antidiabético oral de outro grupo farmacológico para se atingir controle adequado (Tab. 20.2). Mais de uma medicação é necessária para a maioria dos pacientes ao longo dos anos, e a escolha da combinação dos agentes deve basear-se em mecanismos de ação sinérgicos (Tab. 20.3).

BIGUANIDA

A metformina é a única biguanida disponível atualmente.

Seu mecanismo de ação é a inibição da gliconeogênese hepática, por meio da diminuição da resistência à ação da insulina no fígado, reduzindo principalmente a glicemia de jejum, mas também a glicemia prandial. Também estimula a captação de glicose nos tecidos periféricos. Dessa forma, essa medicação não eleva os níveis séricos de insulina e não está associada à hipoglicemia.

A metformina possui ótima eficácia no manejo do DM2, com possível perda de peso. Além disso, está associada à redução de infarto agudo do miocárdio (IAM) e morte, como demonstrado na análise realizada nos pacientes obesos do United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS), e também à redução de desfechos macrovasculares em pacientes em uso de insulina que recebem adição de metformina ao esquema de tratamento. Em metanálise recente, a metformina foi a única medicação oral associada à redução da mor-

talidade cardiovascular. Assim, a recomendação atual é a de utilizar essa medicação em todos os pacientes com DM2 na ausência de contraindicações.

Os efeitos adversos mais comuns são gastrintestinais, como náusea, diarreia e dor abdominal, afetando até um terço dos pacientes. No entanto, esses efeitos podem ser minimizados pela introdução lenta da medicação, com dose pequena no início, uma vez ao dia, com uma das refeições, e com aumento gradual nas semanas subsequentes. Em torno de 90% dos pacientes toleram a metformina com o uso continuado. Essa medicação não está associada a ganho de peso e pode até mesmo reduzi-lo. Quanto aos efeitos adversos graves, a acidose lática é um evento raro e ocorre quase exclusivamente em pacientes de risco, estando contraindicada em pacientes com insuficiência renal grave, mas sendo utilizada com segurança em pacientes com taxa de filtração glomerular (TFG) de até 30 mL/min/1,73 m^2. Outras contraindicações são insuficiência cardíaca congestiva (ICC) descompensada, insuficiência hepática (IH), hipoxemia e infecções graves.

Na eventualidade da realização de exames radiológicos contrastados, a metformina deve ser suspensa apenas no dia do exame e reintroduzida cerca de três dias após, assegurando-se de que não tenha havido nefropatia em decorrência do contraste.

A metformina também pode interferir na absorção intestinal de vitamina B_{12}, porém raramente está associada à anemia. Em idosos com DM2, a metformina é a medicação associada à menor limitação das atividades diárias.

A metformina de liberação lenta está associada à menor incidência de náuseas e à suspensão do tratamento por efeitos gastrintestinais.

Metformina

Genérico. Cloridrato de metformina.
Farmácia popular. Metformina.
Nomes comerciais. Diaformin®, Dimefor®, Formet®, Glifage®, Glifage XR®, Glucoformin®, Meguanin®, Metfordin®, Metforgen®, Metform®, Metformix®, Triformin®.
Apresentações. Cpr de 500 mg, 850 mg e 1 g; cpr de 500 mg de liberação prolongada.
Associações. Avandamet® (metformina 500 mg + 2 ou 4 mg de rosiglitazona), Glucovance® (metformina 250 mg + 1,25 mg de glibenclamida ou metformina 500 mg + 2,5 mg de glibenclamida ou metformina 500 mg + 5 mg de glibenclamida), Janumet® (metformina 500 mg ou 1.000 mg + 50 mg de sitagliptina), Starform® (metformina 500 ou 850 mg + 120 mg de nateglinida).
Uso. DM2.
Contraindicações. Insuficiência renal (TFG < 30 mL/min) ou patologias agudas que possam alterar a função renal (desidratação, febre, estados infecciosos ou hipóxicos graves), insuficiência hepatocelular, alcoolismo agudo ou crônico, cetoacidose, acidose lática ou situações que aumentem o risco de acidose lática (infecções graves, ICC). Segurança e eficácia não estabelecidas em crianças menores de 10 anos. Comprimidos de liberação prolongada não estudados em pacientes menores de 17 anos.
Posologia. Iniciar com 500 mg, 2x/dia, ou 850 mg, 1x/dia. A dose deve ser aumen-

tada semanalmente em 500 mg/dia ou em 850 mg/dia. Geralmente não há resposta clínica com doses menores de 1.500 mg/dia. Doses de até 2.000 mg podem ser dadas 2x/dia. Acima de 2.000 mg, a dose deve ser dividida em 3 tomadas, mas em geral não acrescenta benefício. Dose máxima: 2.550 mg/dia. Cpr de liberação prolongada: dose inicial de 500-1.000 mg, 1x/dia. Ajustes semanais de 500 mg/dia. Dose máxima: 2.000-2.500 mg, 1x/dia. Crianças 10-16 anos: dose inicial de 500 mg, 2x/dia. Ajustes de 500 mg/dia devem ser feitos em intervalos semanais, em doses divididas. Dose máxima: 2.000 mg/dia.

Modo de administração. VO, durante ou no término das refeições, para evitar efeitos gastrintestinais.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção:* diminuída e retardada com a alimentação.
- *Biodisponibilidade:* 50-60%.
- *Biotransformação:* não é metabolizada pelo fígado.
- *Ligação a proteínas plasmáticas:* desprezível.
- *Pico:* 2-3 h (cpr de liberação prolongada: 4-8 h).
- *Meia-vida:* 4-9 h.
- *Eliminação:* urina (90% como droga inalterada, secreção ativa).

Ajuste para função hepática e renal. Evitar o uso na IH, pois o risco de acidose lática está aumentado. Não usar em pacientes com TFG < 30 mL/min.

Efeitos adversos. Os efeitos adversos mais frequentes, ocorrendo em até 30% dos pacientes, incluem náuseas, vômitos e diarreia, que desaparecem espontaneamente no decorrer do tratamento. Podem ocorrer fraqueza, palpitações, flatulência, desconforto torácico, cefaleia, desconforto abdominal, gosto metálico e anorexia. Raramente, há redução da absorção de vitamina B_{12} e ácido fólico, levando a alterações hematológicas. A acidose lática é a complicação mais grave, sendo letal em até 50% dos casos; entretanto sua ocorrência é extremamente rara. O uso isolado de metformina não causa hipoglicemia.

Interações. A cimetidina pode causar redução do *clearance* da metformina, aumentando seu efeito. A cefalexina pode aumentar o nível sérico da metformina. Álcool, barbitúricos, salicilatos e fenotiazinas potencializam o risco de acidose lática quando utilizados concomitantemente com a metformina. Drogas com efeitos hiperglicemiantes (corticosteroides, tiazídicos, anovulatórios) podem requerer ajuste da dosagem ou associações com outros agentes hipoglicemiantes. A metformina dificulta a absorção de muitos fármacos, incluindo a vitamina B_{12}, e aumenta a excreção dos anticoagulantes cumarínicos.

Gestação e lactação. Categoria de risco B na gestação. É secretada no leite materno, não recomendada na lactação.

Comentários

- Não promove ganho de peso e pode reduzir os níveis plasmáticos de triglicerídeos.
- O fármaco deve ser interrompido, em caso de IAM, antes de cirurgias e procedimentos que utilizem contraste.
- Promove maior redução de eventos macrovasculares dentre os antidiabéticos orais.
- Primeira escolha de antidiabético oral na ausência de contraindicações.

TIAZOLIDINEDIONAS

Um dos representantes da classe, a troglitazona, foi retirada do mercado no ano de 2000 devido à hepatotoxicidade. Atualmente, há dois agentes disponíveis

no mercado: rosiglitazona e pioglitazona.

As tiazolidinedionas atuam por meio da ligação ao receptor nuclear *peroxisoma proliferator-activated receptor gamma* (PPARγ) e da modulação da transcrição de genes específicos. O efeito resulta em melhora da sensibilidade da insulina em tecidos periféricos, especialmente no músculo esquelético e no tecido adiposo, com menor efeito no fígado.

A rosiglitazona e a pioglitazona são eficazes no controle glicêmico, e o fazem em intensidade semelhante, com redução da HbA1c em torno de 0,5-1,9%. Sua eficácia no tratamento do DM2 é similar à da metformina e à da glibenclamida, embora a taxa de falha do tratamento com a rosiglitazona em 5 anos tenha sido menor do que com essas medicações no estudo ADOPT.

A pioglitazona possui efeito benéfico no perfil lipídico, uma vez que está associada à redução de LDL e ao aumento de HDL, além de reduzir o nível sérico de triglicerídeos em 20%. A rosiglitazona possui efeito neutro no perfil lipídico, porém pode estar associada a aumento de triglicerídeos em 5%. As vantagens desses fármacos são o baixo risco de hipoglicemia e a posologia em dose única diária.

Ambas as medicações estão associadas a efeitos adversos importantes, como ganho de peso, anemia dilucional, retenção de líquidos, insuficiência cardíaca e edema, as últimas principalmente em pacientes com uso concomitante de insulina. Recentemente, o uso das glitazonas também foi associado à fratura óssea em mulheres. Não há evidência concreta de hepatotoxicidade com os novos agentes, embora a avaliação das transaminases antes e durante o tratamento seja recomendada (a cada 2 meses no primeiro ano e, após, anualmente). A rosiglitazona tem sido associada também a aumento de eventos isquêmicos cardiovasculares e aguarda novos estudos quanto à sua segurança. A pioglitazona, em estudo clínico (PROactive) e metanálise recentes, foi associada à redução de desfechos cardiovasculares combinados em pacientes com alto risco cardiovascular.

Pioglitazona

Nome comercial. Actos®.
Apresentações. Cpr de 15, 30 e 45 mg.
Uso. DM2.
Contraindicações. ICC classes III ou IV e doença hepática ativa ou níveis das transaminases 2,5 vezes acima dos limites da normalidade. Segurança e eficácia não estabelecidas em crianças.
Posologia. Dose inicial: 15-30 mg, 1x/dia. Pode ser aumentada a cada 4-8 semanas, até dose máxima de 45 mg/dia, em dose única, antes do café da manhã. *Em casos de ICC classes I ou II*, deve-se iniciar com 15 mg/dia. A dose pode ser aumentada após diversos meses de tratamento e com monitoração cuidadosa de sintomas de insuficiência cardíaca.
Modo de administração. VO, com ou sem alimentos, 1x/dia.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção:* retardada pela alimentação, mas não diminuída.
- *Pico:* 2 h.
- *Biotransformação:* metabolismo hepático (99%), formando metabólitos ativos e inativos.
- *Ligação a proteínas plasmáticas:* 99,8%, principalmente à albumina.
- *Meia-vida:* 16-24 h.
- *Eliminação:* urina (15-30%) e fezes como metabólitos.

Ajuste para função hepática e renal. Uso contraindicado na doença hepática ativa. Não é necessário ajuste na IR.
Efeitos adversos. Anemia dilucional, ganho de peso, edema, cefaleia, fadiga, mialgia, aumento de CPK, fraturas, alteração da função hepática.

Interações. Pode diminuir o efeito terapêutico da codeína e do tramadol. Pode diminuir o metabolismo do tamoxifeno. Aumentam o efeito da pioglitazona: genfibrozila, trimetoprima. Reduzem o efeito da pioglitazona: rifampicina, somatropina.
Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação. Não usar na lactação.

Comentários

- Esse fármaco tem a vantagem do uso 1x/dia, mesmo nos pacientes com insuficiência renal crônica; a desvantagem é o preço elevado e a necessidade de monitoração hepática frequente.
- Tende a reduzir os níveis de triglicerídeos e a elevar os de HDL-colesterol.

Rosiglitazona

Nome comercial. Avandia®.
Apresentação. Cpr revestidos de 4 e 8 mg.
Associações. Avandamet® (cpr de 2 ou 4 mg + 500 mg de metformina).
Uso. DM2.
Contraindicações. Doença hepática ativa ou enzimas hepáticas 2,5 vezes acima dos limites da normalidade; ICC classes III ou IV. Segurança e eficácia não testadas em crianças.
Posologia. Dose inicial: 4 mg/dia. Pode-se aumentar a dose para 8 mg/dia após 12 semanas. Dose máxima: 8 mg/dia.
Modo de administração. VO, em dose única ou dividida em duas doses, com ou sem alimentos.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção:* retardada e diminuída com alimentação (parece não ter diferença clínica).
- *Pico:* 1 h.
- *Biodisponibilidade:* 99%.
- *Biotransformação:* metabolismo hepático.
- *Ligação a proteínas plasmáticas:* 99,8%, principalmente à albumina.
- *Meia-vida:* 3-4 h.
- *Eliminação:* urina (64%) e fezes (23%) como metabólitos.

Ajuste para função hepática e renal. Uso contraindicado na doença hepática ativa. Não é necessário ajuste na IR.
Efeitos adversos. Anemia, ganho de peso, edema, aumento do colesterol total (aumento de HDL e LDL), cefaleia, fadiga, mialgia, aumento de CPK, fraturas, alteração da função hepática.
Interações. Pode diminuir o efeito terapêutico da codeína e do tramadol. Pode diminuir o metabolismo do tamoxifeno. Aumentam o efeito da rosiglitazona: genfibrozila, trimetoprima. Reduzem o efeito da rosiglitazona: rifampicina, somatropina.
Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação. Não usar na lactação.

Comentários

- Esse fármaco tem a vantagem do uso 1x/dia, mesmo nos pacientes com IR; a desvantagem é o preço elevado e a necessidade de monitoração hepática frequente.
- Associada a possível aumento de desfechos cardiovasculares (em estudo).

SULFONILUREIAS

As sulfonilureias são medicações secretoras de insulina, que se ligam aos seus receptores na célula β-pancreática (subunidade SUR1 do canal de potássio), resultando no fechamento dos canais de potássio, com despolarização celular subsequente, o que leva a um aumento no cálcio intracelular e à secreção de insulina.

Esses agentes possuem ótima eficácia no tratamento do DM2, com redução da glicemia semelhante à da metformina

(1-2% na HbA1c). Também possuem rápido início de ação, boa relação custo-benefício e são bem tolerados. Dessa forma, tornam-se a segunda opção de tratamento naqueles pacientes com controle inadequado dos níveis glicêmicos, em uso de metformina e dieta ou que não toleram a metformina.

O principal efeito adverso é a hipoglicemia, principalmente com as medicações de primeira geração (clorpropamida), de maior duração. Os novos agentes de segunda geração, como a glimepirida e gliclazida resultam em menos hipoglicemia. Outro efeito indesejável é o aumento de peso, entre 1 e 4 kg. A antiga preocupação com o efeito de classe das sulfonilureias em aumentar a mortalidade cardiovascular não se confirmou nos estudos UKPDS e ADVANCE e também em metanálise recente sobre antidiabéticos orais e desfechos cardiovasculares.

As contraindicações são IR (embora a glimepirida e a gliclazida possam ser utilizadas em pacientes com perda de função renal), alergia à medicação e IH.

Clorpropamida

Nomes comerciais. Clorpromini®, Diabecontrol®, Diabinese®, Glicoben®.

Apresentação. Cpr de 250 mg.

Uso. DM2, porém não é a primeira escolha da categoria devido ao risco de hipoglicemia prolongada.

Contraindicações. DM1, situações de estresse importante (cirurgias de grande porte, queimaduras), insuficiência renal ou hepática grave.

Posologia. Dose inicial: 250 mg/dia. Em pacientes idosos, recomenda-se dose inicial de 125 mg/dia. Ajustes de 50-125 mg/dia em intervalos de 3-5 dias. Dose de manutenção: 125-750 mg/dia. Dose máxima: 750 mg/dia.

Modo de administração. VO, junto à principal refeição.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção:* é adequada e rápida a partir do trato gastrintestinal (TGI).
- *Início da ação:* 1 h.
- *Duração do efeito:* 24 h.
- *Pico:* 3-6 h.
- *Biotransformação:* metabolismo hepático (80%).
- *Ligação a proteínas plasmáticas:* 90%.
- *Meia-vida:* 24-48 h.
- *Eliminação:* urina (na forma de metabólitos). Cerca de 20% é excretado na forma inalterada.

Ajuste para função hepática e renal. Recomenda-se redução da dose na disfunção hepática. Não usar em pacientes com IR com TFG < 50 mL/min.

Efeitos adversos. Efeitos adversos ocorrem em 4% dos pacientes. Os mais comuns são hipoglicemia leve e efeitos gastrintestinais (náusea, vômito, diarreia, anorexia ou aumento do apetite). Podem também ocorrer: tontura, cefaleia, leucopenia, trombocitopenia, anemia hemolítica, agranulocitose, anemia aplásica, pancitopenia, icterícia colestática, porfiria, prurido, urticária, porfiria cutânea tardia, fotossensibilidade, erupções cutâneas, reação semelhante à síndrome da secreção inapropriada do hormônio antidiurético (ADH) e reações tipo dissulfiram.

Interações

- Medicamentos que podem potencializar o efeito da clorpropamida: alopurinol, cloranfenicol, cimetidina, antidepressivos tricíclicos, fluconazol, quinolonas, salicilatos, sulfonamidas.
- Medicamentos que podem diminuir o efeito da clorpropamida: corticosteroides, análogos do hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH), rifampicina, somatropina.
- As sulfonilureias podem aumentar o efeito tóxico do álcool e aumentar a concentração sérica da ciclosporina.

Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação. Não usar na lactação.

Comentários

- Atualmente em desuso devido ao longo tempo de meia-vida, que aumenta o risco de hipoglicemia.

Glibenclamida

Genérico. Glibenclamida.
Apresentações. Cpr de 5 mg ou cps de 5 mg).
Farmácia popular. Glibenclamida.
Apresentação. Cpr de 5 mg.
Nomes comerciais. Aglucil®, Apex®, Daonil®, Diabinil®, Euglucon®, Glibenclamon®, Lisaglucon®, Uni gliben®.
Apresentação. Cpr de 5 mg.
Associações. Glucovance® (cpr revestidos de 1,25 mg de glibenclamida + 250 mg de metformina; cpr revestidos de 2,5 mg de glibenclamida + 500 mg de metformina; cpr revestidos de 5 mg de glibenclamida + 500 mg de metformina).
Uso. DM2.
Contraindicações. DM1, situações de estresse importantes (infecções, cirurgia e infarto), insuficiência hepática ou renal grave.
Posologia. Dose inicial: 2,5-5 mg/dia. Ajustes conforme glicemia. Dose máxima: 15 mg/dia. Doses que exigem mais de 1 cpr ao dia devem ser fracionadas (antes do almoço e antes do jantar).
Modo de administração. VO, imediatamente antes da primeira refeição.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção:* é adequada a partir do TGI. Alimentos e hiperglicemia podem reduzir a absorção das sulfonilureias (hiperglicemia inibe a motilidade intestinal).
- *Biotransformação:* metabolismo hepático, formando metabólitos praticamente inativos.
- *Ligação a proteínas plasmáticas:* 97%.
- *Meia-vida:* 10 h.
- *Eliminação:* urina (50%) e via biliar e fezes (50%).

Ajuste para função hepática e renal. Evitar uso na insuficiência hepática grave. Não necessita ajuste em casos de insuficiência renal leve a moderada.
Efeitos adversos. Hipoglicemia é a complicação mais comum. Outras complicações incluem náuseas, vômitos, dor abdominal, sensação de plenitude gástrica ou peso na região epigástrica. Diarreia ocorre em casos excepcionais. Reações alérgicas, com prurido, erupções, urticária, incluindo choque e vasculite. Distúrbio hematopoiético, em geral reversível, como trombocitopenia, anemia, leucopenia, agranulocitose, anemia hemolítica ou pancitopenia. Também raramente podem ocorrer alterações hepáticas, como elevação dos níveis de enzimas hepáticas, hepatite e colestase.

Interações

- Potencialização da ação hipoglicemiante da glibenclamida: insulina ou outro antidiabético oral, inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA), cloranfenicol, derivados cumarínicos, ciclofosfamida, cimetidina, reserpina, disopiramida, fenfluramina, feniramidol, fibratos, fluoxetina, inibidores da monoaminoxidase (IMAO), miconazol, oxifenilbutazona, pentoxifilina, fenilbutazona, probenecida, alopurinol, quinolonas, salicilatos, sulfinpirazona, sulfonamidas, betabloqueadores, guanetidina, tetraciclinas, tritoqualina, ciprofloxacino.
- Atenuação do efeito hipoglicemiante da glibenclamida: acetazolamida, barbituratos, corticosteroides, diazóxido, tiazídicos, epinefrina e outros agentes simpatomiméticos, glucagon, laxantes, ácido nicotínico (em doses elevadas),

estrogênios e progestogênios, fenotiazinas, fenitoína, rifampicina, hormônios tireoidianos, clonidina, bloqueadores dos canais de cálcio, isoniazida.
- A glibenclamida pode tanto potencializar como diminuir o efeito dos cumarínicos.

Gestação e lactação. Uso contraindicado (categoria B).

Gliclazida

Genérico. Gliclazida.
Apresentação. Cpr de 80 mg.
Nomes comerciais. Azukon MR®, Diamicron MR®, Glicaron®.
Apresentações. Cpr de 80 mg; cpr de 30 mg de liberação modificada (MR).
Uso. DM2.
Contraindicações. DM1, insuficiência hepática ou renal grave, associação ao miconazol oral.

Posologia

- Cpr comuns: dose inicial: 80-160 mg/dia. Dose de manutenção: 80-320 mg/dia. A partir de 160 mg, a dose deve ser dividida em 2 tomadas. Dose máxima: 320 mg/dia. Idosos devem receber apenas 80 mg/dia.
- Liberação modificada: dose inicial: 30 mg, 1x/dia. Ajustes em escalas de 30 mg a cada 2 semanas. Dose de manutenção: 30-120 mg/dia. Dose máxima: 120 mg/dia.

Modo de administração. VO, preferencialmente junto ao café da manhã.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção:* é adequada e rápida a partir do TGI. A tomada conjunta com as refeições não modifica a velocidade e a taxa de absorção.
- *Biotransformação:* metabolismo hepático, formando metabólitos inativos excretados pelo rim.
- *Pico:* 4-6 h.
- *Ligação a proteínas plasmáticas:* 95%.
- *Meia-vida:* 10-16 h.
- *Eliminação:* urina (60-70%) e fezes.

Ajuste para função hepática e renal. Contraindicado na insuficiência hepática ou renal grave. Pacientes com IR leve a moderada (TFG > 20 mL/min) não necessitam de ajustes da dose.
Efeitos adversos. Raros casos de reações cutâneas (*rash*, prurido, urticária), anemia, trombocitopenia, leucopenia, agranulocitose, náuseas, vômitos, diarreia, constipação, hiponatremia, aumento de desidrogenase lática (LDH) e transaminases. Risco de hipoglicemia. Potencial muito pequeno de reação tipo dissulfiram.

Interações

- Associações que podem levar à hipoglicemia: miconazol oral, anti-inflamatórios não esteroidais (principalmente os salicilatos), sulfonamidas, cumarínicos, IMAOs, betabloqueadores, diazepam, tetraciclinas, cloranfenicol, clofibrato.
- Associações que podem reduzir a ação da gliclazida: barbitúricos, corticoides, diuréticos, estrogênios e progestogênios.

Gestação e lactação. Uso contraindicado.

Glimepirida

Genérico. Glimepirida.
Apresentações. Cpr de 1, 2 e 4 mg; cps de 1, 2 e 4 mg.
Nomes comerciais. Amaryl®, Azulix®, Bioglic®, Diamellitis®, Gliansor®, Glimepibal®, Glimepil®, Glimeprid®.
Apresentações. Cpr de 1, 2, 4 e 6 mg.
Associações. Amaryl flex® (cpr de 1 ou 2 mg de glimepirida + 500 mg de metformina).
Uso. DM2.

Contraindicações. DM1, insuficiência hepática ou renal grave. Segurança e eficácia não estabelecidas em crianças.
Posologia. Dose inicial: 1 mg/dia. Aumentos graduais conforme controle glicêmico a cada 1-2 semanas nas seguintes etapas: 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg, 6 mg. Dose máxima: 8 mg/dia (doses acima de 6 mg/dia beneficiam apenas uma minoria dos pacientes).
Modo de administração. VO, imediatamente antes da refeição principal.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção:* é adequada a partir do TGI (100%).
- *Biotransformação:* metabolismo hepático (100%), formando metabólitos inativos.
- *Ligação a proteínas plasmáticas:* > 99%.
- *Pico:* 2-3 h.
- *Duração:* 24 h.
- *Meia-vida:* 5-9 h.
- *Eliminação:* urina (60%, na forma de metabólitos) e fezes (40%).

Ajuste para função hepática e renal. Não usar na insuficiência hepática ou renal grave. Não necessita ajuste de dose na IR leve a moderada.
Efeitos adversos. Hipoglicemia leve é a complicação mais comum. Podem haver alterações visuais temporárias no início do tratamento. Ocasionalmente podem ocorrer náuseas, vômitos, sensação de plenitude gástrica, dor abdominal e diarreia. Em casos isolados, houve alteração das enzimas hepáticas, hepatite, colestase, leucopenia, trombocitopenia, anemia hemolítica, granulocitopenia ou agranulocitose, pancitopenia, prurido, urticária, erupções, hiponatremia, vasculite e fotossensibilidade.

Interações

- Potencialização do efeito da glimepirida: insulina ou outro antidiabético oral, alopurinol, cloranfenicol; ciclofosfamidas, fenfluramina, fibratos, IECAs, derivados cumarínicos, disopiramida, fluoxetina, guanetidina, IMAOs, fenilbutazona e oxifenilbutazona, probenecida, salicilatos, sulfonamidas, tritoqualina, miconazol, pentoxifilina, quinolonas, sulfinpirazona, tetraciclinas.
- Redução do efeito da glimepirida: acetazolamida, corticosteroides, diuréticos, glucagon, ácido nicotínico (em doses elevadas), fenotiazínicos, rifampicina, barbitúricos, diazóxido, epinefrina e outros agentes simpaticomiméticos, laxantes (uso abusivo), estrogênios e progestogênios, fenitoína, hormônios da tireoide.
- Antagonistas de receptores H2, clonidina e reserpina podem induzir tanto a potencialização quanto a diminuição do efeito hipoglicemiante da glimepirida.

Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação. Não usar na lactação.

Comentários

- A glimepirida provoca menos ganho de peso e hipoglicemia do que as demais sulfonilureias.

Glipizida

Nome comercial. Minidiab®.
Apresentação. Cpr de 5 mg.
Uso. DM2.
Contraindicações. Insuficiência renal ou hepática grave, situações de estresse importantes (infecções, cirurgia, infarto, queimaduras), DM1. Segurança e eficácia não estabelecidas em crianças.
Posologia. Dose inicial: 5 mg/dia. Ajustes de 2,5-5 mg/dia em intervalos de diversos dias. Idosos ou pacientes com doença hepática devem iniciar com 2,5 mg/dia, e os ajustes devem ser feitos de 2,5-5 mg/dia a cada 1-2 semanas. Dose de manutenção:

2,5-15 mg/dia. Dose máxima: 30-40 mg/dia (a partir de 15 mg, a dose deve ser fracionada).

Modo de administração. VO, 30 min antes das refeições.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção:* é adequada e rápida a partir do TGI. Retardo da absorção com ingestão concomitante de alimentos.
- *Biotransformação:* metabolismo hepático, metabólitos inativos.
- *Biodisponibilidade:* 90-100%.
- *Pico:* 1-3 h.
- *Duração:* 12-24 h.
- *Ligação a proteínas plasmáticas:* 98-99%, principalmente à albumina.
- *Meia-vida:* 2-4 h.
- *Eliminação:* urina (60-80%, primariamente na forma de metabólitos) e fezes (11%).

Ajuste para função hepática e renal. Uso não recomendado na insuficiência hepática ou renal grave. Não necessita ajuste na IR leve a moderada. Demais estágios de doença hepática devem iniciar com dose de 2,5 mg/dia.

Efeitos adversos. Hipoglicemia, náuseas, vômitos, diarreia, constipação, reações dermatológicas (eritema maculopapular ou morbiliforme, urticária, exantema, prurido e eczema). Confusão, tontura, sonolência, cefaleia e distúrbios visuais foram relatados com frequência, mas são tansitórios e não necessitam interrupção. Outros: icterícia colestática (descontinuar), leucopenia, trombocitopenia, agranulocitose, anemia hemolítica, anemia aplásica, pancitopenia, eosinofilia, porfiria hepática ou cutânea, hiponatremia, reação tipo dissulfiram, artralgias, mialgias e cãibras.

Interações

- Associações que aumentam o risco de hipoglicemia: álcool, alopurinol, anti-inflamatórios não esteroidais, captopril, cimetidina, clofibrato, cloranfenicol, dicumarol, fenilbutazona, guanetidina, IMAOs, insulina, probenecida ou sulfonamidas. Cetoconazol ou miconazol diminuem a sua biotransformação.
- Associações que aumentam o risco de hiperglicemia: clorpromazina, fenitoína ou tiazídicos inibem a liberação de insulina endógena e podem causar hiperglicemia. Fenobarbital ou rifampicina podem aumentar a biotransformação da glipizida.
- A glipizida pode aumentar a biotransformação da digoxina.

Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação. Não usar na lactação.

SECRETAGOGOS DE INSULINA NÃO SULFONILUREIA

Meglitinidas

A repaglinida é um medicamento análogo ao ácido benzoico, da classe dos secretagogos de insulina, com sítio de ligação distinto do receptor das sulfonilureias. Aumenta a secreção de insulina pós-prandial de forma dependente de glicose.

Possui ação mais rápida e mais breve do que as sulfonilureias, melhor controle da glicemia pós-prandial, menor taxa de hipoglicemia e menor ganho de peso. A repaglinida reduz a HbA1c entre 0,5-1,5%, de forma semelhante à glibenclamida e à glimepirida. O efeito ocorre principalmente na glicemia pós-prandial, sem efeito na produção hepática de glicose basal.

Pode ser utilizada como monoterapia ou em combinação com outras medicações orais e insulina, embora sem vantagem no controle quando associada a sulfonilureias. Deve ser tomada com as refeições para reduzir o risco de hipoglicemias.

Os principais efeitos adversos são aumento de peso e hipoglicemia. Outras desvantagens são o uso de múltiplas doses e o custo elevado.

Podem ser utilizadas em pacientes com perda de função renal, sem ajuste da dose utilizada e sem acúmulo com doses repetidas. Entretanto, poucos indivíduos com TFG < 30 mL/min foram estudados, e a segurança do uso nesses pacientes requer mais estudos. Já a IH resulta em diminuição do metabolismo da medicação.

Repaglinida

Nomes comerciais. Novonorm®, Prandin®.

Apresentações. Cpr de 0,5, 1 e 2 mg.

Uso. DM2.

Contraindicações. DM1, cetoacidose diabética, insuficiência renal ou hepática grave, terapia concomitante com outros medicamentos que interfiram na ação da repaglinida – por exemplo, que inibam ou induzam CYP3A4 (rifampicina, fenitoína). Não é recomendado o uso em menores de 18 e em maiores de 75 anos.

Posologia. Dose inicial: 0,5 mg/refeição. Pacientes que utilizavam outros agentes hipoglicemiantes podem iniciar com doses de 1-2 mg/refeição. Realizar aumentos graduais, dobrando-se a dose a cada 1-2 semanas. Dose máxima: 4 mg/refeição. Pode ser usada em até 4 refeições/dia, e as doses podem variar conforme o volume da refeição. Dose máxima diária: 16 mg.

Modo de administração. VO, cerca de 0-30 min (idealmente 15 min) antes das principais refeições (2-4 x/dia).

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção:* é rápida e completa a partir do TGI.
- *Biodisponibilidade:* 63%.
- *Pico:* 1 h.
- *Duração:* 4-6 h.
- *Biotransformação:* 90% metabolismo hepático, formando metabólitos inativos. Dez por cento metabolizado pelos rins.
- *Ligação a proteínas plasmáticas:* > 98%, à albumina.
- *Meia-vida:* 1 h.
- *Eliminação:* via biliar (> 90%, 1% na forma inalterada) e urina (8%).

Ajuste para função hepática e renal. Em casos de IH, esperar intervalos mais longos para ajustes das doses. Pacientes com TFG > 40 mL/min não necessitam de ajustes da dose. Pacientes com TFG entre 20-40 mL/min: deve-se iniciar com 0,5 mg/refeição e titular a dose com cautela. Não estudado com TFG < 20 mL/min.

Efeitos adversos. As complicações mais frequentes são hipoglicemia e ganho de peso. Pode haver distúrbios visuais transitórios no início do tratamento. Podem ocorrer náuseas, diarreia, vômitos, constipação, dor abdominal, urticária, prurido, erupções, artralgia, dor torácica, cefaleia, infecção do trato urinário. Também casos isolados de aumento das enzimas hepáticas, leves e transitórios.

Interações

- Aumentam o seu efeito hipoglicemiante: IMAOs, betabloqueadores, IECAs, salicilatos, anti-inflamatórios não esteroidais (AINES), octreotida, probenecida, cloranfenicol, álcool, ciclosporina, genfibrozila, macrolídeos, trimetoprima e antifúngicos.
- Reduzem o seu efeito hipoglicemiante: contraceptivos orais, tiazidas, bloqueadores dos canais de cálcio, corticosteroides, danazol, estrogênios, fenotiazinas, fenitoína, isoniazida, fenobarbital, hormônios tireoidianos, rifampicina, somatropina, erva-de-são-joão e simpatomiméticos.

Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação. Não usar na lactação.

Comentários

- Pode ser usada em pacientes com IR (TFG até 20 mL/min) ou IH, mas com cautela.

Derivados da D-Fenilalanina

O representante dessa categoria é a nateglinida. Apesar da semelhança com o nome genérico da repaglinida, essa medicação pertence a outra classe, estruturalmente falando. A semelhança do nome diz mais respeito à sua ação na estimulação pós-prandial rápida na secreção de insulina, que, como a repaglinida, também é dependente de glicose. Usada como monoterapia, reduz a HbA1c em cerca de 0,5% e, combinada com a metformina, pode reduzi-la em 1,5% ou mais. Em comparação com a repaglinida, a característica mais marcante é que a sua instalação de ação é mais rápida e a duração de ação, mais curta, o que diminui o risco de hipoglicemia horas após a refeição.

Nateglinida

Nome comercial. Starlix®.
Apresentação. Cpr de 120 mg.
Associações. Starform® (cpr de 120 mg de nateglinida + 500 ou 850 mg de metformina).
Uso. DM2.
Contraindicações. DM1, cetoacidose diabética, IH grave. Segurança e eficácia não estabelecidas na população pediátrica.
Posologia. Monoterapia: dose usual de 120 mg antes das refeições. Pode-se aumentar até 180 mg antes das refeições (3x/dia). Pacientes com HbA1c próxima ao alvo podem iniciar com 60 mg, 3x/dia. Terapia combinada com metformina: dose usual de 120 mg antes das refeições; pode ser necessário apenas 60 mg antes das refeições.
Modo de administração. VO, 1-30 min antes das refeições (15 min é o ideal).

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção:* rápida a partir do TGI; 90% absorvida.
- *Biodisponibilidade:* 72%.
- *Pico:* 1 h.
- *Biotransformação:* metabolismo hepático, formando metabólitos ativos de menor potência.
- *Ligação a proteínas plasmáticas:* 97-99%, principalmente à albumina.
- *Meia-vida:* 1,5 h.
- *Eliminação:* urina (83%, 6-16% inalterada) e fezes (10%).

Ajuste para função hepática e renal. Não estudado na IH moderada a grave. Não é necessário ajuste na IR e na IH leve.
Efeitos adversos. Hipoglicemia, ganho de peso, raros casos de elevação transitória das enzimas hepáticas. Exantema, prurido, urticária, tontura, artropatia.
Interações. A ação hipoglicêmica pode ser potencializada por determinados fármacos, incluindo agentes AINEs, salicilatos, IMAOs e agentes bloqueadores β-adrenérgicos não seletivos. A ação hipoglicêmica pode ser reduzida por certas drogas, incluindo tiazidas, corticosteroides, produtos para a tireoide e simpatomiméticos.
Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação. Não usar na lactação.

Comentários

- Pode ser utilizada em monoterapia ou em associação com outros agentes antidiabéticos orais, como a metformina.
- Uso seguro na IR.
- Em casos de *overdose*, uma carga oral de glicose tende a piorar a hipoglicemia, porque provoca aumento da secreção de insulina.

INIBIDORES DA α-GLICOSIDASE

A acarbose é um pseudo-oligossacarídeo, cujo mecanismo de ação é a inibição do último passo da digestão dos carboidratos (degradar polissacarídeos em monossacarídeos), já que inibe as enzimas α-glicosidases na borda em escova do intestino proximal, retardando a absorção dos carboidratos. Dessa forma, a absorção ocorre tardiamente, concomitantemente à secreção de insulina, com redução da glicemia pós-prandial.

O controle glicêmico obtido é inferior ao da metformina e ao das sulfonilureias, com redução da HbA1c entre 0,5 e 0,8% e similar ao de novas medicações, como vildagliptina. Essa medicação auxilia no controle glicêmico em pacientes com DM2 descompensado já em uso de outros antidiabéticos orais e também em uso de apenas dieta ou insulina. Pode ser utilizada naqueles pacientes que não desejam iniciar insulinoterapia, desde que não estejam muito descompensados. Não há aumento de peso ou hipoglicemia. Não há efeito relevante dessa medicação no perfil lipídico. No estudo STOP-NIDDM, em pacientes com tolerância diminuída à glicose, o uso de acarbose reduziu o risco de desfechos cardiovasculares combinados e de incidência de hipertensão. Em metanálise recente envolvendo pacientes com DM2, essa medicação não foi associada com redução de desfechos cardiovasculares e mortalidade.

Devido à sua ação ocorrer principalmente na absorção dos carboidratos, a acarbose deve ser ingerida com as refeições. A dose inicial deve ser baixa, como 25-50 mg, 1x/dia, com aumentos a cada quatro semanas, para reduzir a incidência de efeitos adversos gastrintestinais. Em metanálise recente, o uso em dose superior a 50 mg, 3x/dia, resultou em maior taxa de efeito colateral, sem redução adicional da HbA1c.

Os efeitos adversos em geral são gastrintestinais, sendo a acarbose considerada uma medicação segura. Flatulência é o efeito adverso mais comum, que pode ser minimizado iniciando-se o tratamento em dose baixa (1/4 da dose máxima), apenas 1x/dia. Também pode ocorrer diarreia, que melhora com o uso continuado da medicação, e dor abdominal. Esses efeitos gastrintestinais estão relacionados com a dose utilizada e com a quantidade de carboidratos ingerida e ocorrem em 15-30% dos pacientes. É uma medicação de alto custo que possui apenas modesto efeito na glicemia.

Acarbose

Nomes comerciais. Aglucose®, Glucobay®.
Apresentações. Cpr de 50 e 100 mg.
Uso. DM2.
Contraindicações. Cetoacidose diabética, cirrose, doença intestinal inflamatória, ulceração do cólon, obstrução intestinal parcial, predisposição à obstrução intestinal ou portadores de doenças intestinais crônicas com nítida disfunção da digestão ou da absorção, assim como pacientes cuja condição clínica possa deteriorar-se em consequência do aumento da formação de gases no intestino. Segurança e eficácia não estabelecidas na população pediátrica. Além disso, o seu uso não é recomendado naqueles pacientes com creatinina sérica acima de 2 mg/dL.
Posologia. Dose inicial: 25 mg, 3x/dia. A dose deve ser ajustada em intervalos de 4-8 semanas com base nos níveis de glicemia pós-prandial e na tolerabilidade. Dose máxima: pacientes até 60 kg: 50 mg, 3x/dia. Pacientes com mais de 60 kg: 100 mg, 3x/dia.
Modo de administração. VO, no início de cada refeição principal.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção oral:* < 2% como droga ativa, 35% como metabólitos.

- *Duração de ação:* 4 h.
- *Pico:* 1 h.
- *Biodisponibilidade:* pequena, age localmente no TGI.
- *Biotransformação:* metabolismo intestinal (bactérias intestinais e enzimas digestivas).
- *Meia-vida:* 2 h.
- *Eliminação:* urina (35% - praticamente todo o medicamento que é absorvido, minoria ativa) e fezes (medicamento não absorvido)

Ajuste para função hepática e renal. Uso contraindicado na cirrose e na IR com TFG < 10 mL/min. Na disfunção renal leve a moderada, não necessita ajuste.

Efeitos adversos. Os sintomas intestinais são as reações mais comuns (dores abdominais, diarreia e flatulência). Raramente esses eventos gastrintestinais serão graves ou poderão ser confundidos com íleo paralítico. Foi descrito aumento nos níveis de transaminases, reversíveis e assintomáticos, mais em pacientes do sexo feminino que utilizaram doses acima de 300 mg/dia. Podem ocorrer pequenas reduções no hematócrito, baixos níveis de cálcio sérico e de vitamina B_6 (sem relevância clínica).

Interações

- Medicamentos que tendem a produzir hiperglicemia: tiazídicos e outros diuréticos, corticosteroides, fenotiazinas, produtos tireoidianos e estrogênicos, anticoncepcionais orais, fenitoína, ácido nicotínico, simpatomiméticos, bloqueadores dos canais de cálcio e isoniazida. Adsorventes intestinais (p. ex., carvão) e medicamentos à base de enzimas digestivas, que atuam sobre carboidratos (p. ex., amilase, pancreatina), podem reduzir o efeito da acarbose e não devem ser ingeridos concomitantemente.
- A acarbose pode diminuir a concentração sérica da digoxina.

Gestação e lactação. Categoria de risco B na gestação. A secreção no leite materno é desconhecida, não recomendado na lactação.

Comentários

- Tipicamente é usada em combinação com outros antidiabéticos orais e/ou insulina.
- Caso ocorra hipoglicemia quando associada a outros agentes, glicose (dextrose) devem ser utilizados, em vez de sacarose, amido ou maltose.

INCRETINOMIMÉTICOS

Agonistas do GLP1

O GLP1 (*glucagon-like peptide-1*) e o GIP (*glucose-dependent insulinotropic peptide*) são denominados de incretinas. São hormônios enteroendócrinos produzidos pelas células intestinais e secretados em resposta aos nutrientes ingeridos. O GLP1 estimula a secreção de insulina, reduz a hiperglucagonemia, retarda o esvaziamento gástrico, reduz o apetite e possui propriedades antiapoptóticas nas células β-pancreáticas. Em pacientes com DM2 de longa duração, a resposta ao GLP1 está bastante reduzida, mas a administração aguda é capaz de restaurar a secreção de insulina a níveis normais, baixando a glicemia efetivamente. Devido ao tempo de meia-vida extremamente curto (aproximadamente 2 min) e à degradação desses peptídeos pela dipeptidil peptidase 4 (DPP 4), análogos resistentes à degradação foram elaborados. Assim, a exendin-4 possui homologia com o GLP1 e possui um tempo de meia-vida mais longo.

A exenatida, a exendin-4 sintética, é um agonista do GLP1 e foi a primeira medicação aprovada, sendo recomendada para pacientes com DM2 sem controle ideal da glicemia. Seu efeito no contro-

le glicêmico gira em torno de 0,5-1% na HbA1c, com efeito principal na glicemia pós-prandial. Pode ser utilizada concomitantemente com a metformina, sulfonilureia ou tiazolidinediona, com melhora do controle glicêmico. Quando comparada à insulina em pacientes com DM2 descompensado, com falência à sulfonilureia ou à metformina, a exenatida apresentou controle semelhante ao da HbA1c, com maior perda de peso, porém também com maior taxa de efeitos colaterais. Essa medicação está associada à perda de peso, pelo menos em parte devido aos seus efeitos colaterais gastrintestinais. Seu uso envolve 1-2 doses diárias, antes ou em até 1 h após o café e o jantar, via subcutânea.

A liraglutida é um análogo do GLP1, cuja posologia apresenta a vantagem de apenas uma aplicação ao dia, com tempo de meia-vida de 10 h, pois esse análogo apresenta-se ligado à albumina, com absorção e eliminação mais lentas e resistência à degradação pela DPP 4. Essa medicação parece apresentar eficácia comparável à da exenatida, da metformina e da glimepirida ou até mesmo superior à última. A perda de peso com liraglutida é menos pronunciada do que com exenatida. Essa medicação ainda aguarda liberação para uso.

Náusea é relatada em 40-50% dos pacientes em uso de exenatida e é causa frequente de descontinuação do tratamento, porém esse efeito é transitório e apenas 10% dos pacientes não apresentam resolução dos sintomas. Outra desvantagem é o uso subcutâneo. Tem havido relatos de pancreatite, e estudos de segurança devem ser realizados. Uma vantagem é que está associada à baixa incidência de hipoglicemia, que ocorre principalmente quando há associação com outras medicações.

Exenatida

Nome comercial. Byetta®.

Apresentações. Caneta de 1,2 mL com 60 doses de 5 μg (5 μg/0,02 mL); caneta de 2,4 mL com 60 doses de 10 μg (10 μg/0,04 mL).

Uso. DM2.

Contraindicações. Cetoacidose, DM1. Não recomendado para pacientes com doença gastrintestinal sintomática e TFG abaixo de 30 mL/min. Segurança e eficácia não estabelecidas na população pediátrica.

Posologia. Dose inicial: 5 μg, 2x/dia. Após um mês, pode-se aumentar para 10 μg, 2x/dia. Dose máxima: 10 μg, 2x/dia.

Modo de administração. SC, dentro de 60 min antes das refeições.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Duração de ação*: 8 h.
- *Pico*: 2 h.
- *Biotransformação*: mínimo metabolismo sistêmico; pode ocorrer degradação proteolítica após filtração glomerular.
- *Meia-vida:* 2,4 h.
- *Eliminação:* urina.

Ajuste para função hepática e renal. Sem recomendação oficial para IH. Sem necessidade de ajuste de dose para TFG > 30 mL/min. Uso não recomendado se TFG < 30 mL/min.

Efeitos adversos. Náuseas em 40-50% dos pacientes. Baixa incidência de hipoglicemias. Podem ocorrer diarreia, cefaleia, tontura, diminuição do apetite, dispepsia, astenia e sintomas de refluxo gastresofágico. Relatos de pancreatite.

Interações. Sem interações relevantes.

Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação. A secreção no leite materno é desconhecida; usar com cautela.

Comentários

- Associada à perda de peso durante o tratamento.
- Pode ser utilizada com outros antidiabéticos orais.

Inibidores da DPP 4

A dipeptidil peptidase 4 (DPP 4) é uma enzima presente em todas as superfícies celulares e fluidos corporais, e um dos seus substratos para degradação é o GLP1. Vildagliptina e sitagliptina são novos fármacos que atuam por meio da inibição dessa enzima, com consequente inibição da degradação do GLP1 e amplificação do efeito da insulina na glicemia. Também há redução da secreção pós-prandial de glucagon. Assim, há melhora do controle glicêmico no pré e pós-prandial.

A sitagliptina pode ser utilizada em monoterapia ou em combinação com metformina, glitazonas e sulfonilureias quando há falha primária no tratamento. Em paciente já utilizando metformina, a adição de sitagliptina apresenta redução semelhante na HbA1c em relação àquela de glipizida, porém com menor ganho de peso e menos hipoglicemia.

A vildagliptina também pode ser utilizada em monoterapia ou em associação com metformina, com melhor controle da HbA1c, da glicemia de jejum e pós-prandial. Em comparação com a metformina, a vildagliptina apresenta menor redução da HbA1c. Ainda aguarda liberação para uso comercial.

A redução da HbA1c gira em torno de 0,5-0,7% com a monoterapia com sitagliptina e de 0,9-1,4% com a vildagliptina. A vantagem desses fármacos é a via oral em dose única diária e a baixa frequência de efeitos gastrintestinais. Não há interferência sobre o peso corporal.

Hipoglicemias são raras e ocorrem apenas quando a medicação é combinada com sulfonilureias.

Com a vildagliptina, o Food and Drug Administration (FDA) aguarda mais informações para recomendações quanto à dose em pacientes com insuficiência renal e hepática, já que a medicação apresenta depuração hepática (69%) e renal. Em pacientes com cefaleia crônica e infecções urinárias de repetição, a medicação deve ser evitada.

A enzima DDP 4 atua em um grande número de peptídeos corporais, e a sua inibição pode atuar também em outros sistemas regulatórios. A interferência com o sistema imune é uma das preocupações. Dessa forma, a segurança desses fármacos ainda deve ser comprovada.

Sitagliptina

Nome comercial. Januvia®.
Apresentação. Cpr de 25, 50 e 100 mg.
Uso. DM2.
Associação. Janumet® (sitagliptina + metformina: cpr de 50 + 500 mg; 50 + 850 mg; 50 + 1.000 mg).
Contraindicações. DM1, cetoacidose. Evitar o uso em pacientes com cefaleia crônica e infecções urinárias de repetição. Segurança e eficácia não estabelecida em menores de 18 anos.
Posologia. 100-200 mg, 1 x/dia. Dose máxima: 200 mg, 1x/dia.
Modo de administração. VO, com ou sem alimentos.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção:* rápida.
- *Biodisponibilidade:* 87%.
- *Pico:* 1-4 h.
- *Duração de ação:* 24 h.
- *Ligação a proteínas:* 38%.
- *Biotransformação:* minimamente metabolizado, via CYP3A4 e 2C8 a metabólitos inativos (sugerido por estudos *in vitro*).
- *Meia-vida:* 12 h.
- *Eliminação:* urina (87%; 79% como droga ativa) e fezes (13%).

Ajuste para função hepática e renal. Em pacientes com IH leve a moderada (Child-Pugh escore 7-9), não há necessidade de ajuste de dose. Em casos graves (Child-Pugh escore > 9), a medicação não foi

estudada. Em pacientes com TFG abaixo de 50 mL/min, a dose é, no máximo, 50 mg/dia, e, se abaixo de 30 mL/min, 25 mg/dia.

Efeitos adversos. Hipoglicemias são raras e ocorrem apenas quando a medicação é combinada com sulfonilureias. Outros efeitos colaterais descritos são: gastrintestinais, dermatite de contato, cefaleia, infecção urinária e artralgias.

Interações. Sem interações relevantes.

Gestação e lactação. Categoria de risco B na gestação, ainda sem estudos em humanos. A secreção no leite materno é desconhecida; usar com cautela.

Comentários

- A DDP 4 atua em um grande número de peptídeos corporais, e a inibição dessa enzima pode atuar também em outros sistemas regulatórios. A interferência no sistema imune é uma das preocupações. Dessa forma, a segurança desses fármacos ainda deve ser comprovada.

Vildagliptina

Nome comercial. Galvus®.

Apresentações. Cpr de 50 e 100 mg.

Associação. Galvus metcombi-pack®: cpr de vildagliptina 100 mg + metformina 500 mg; 50 + 500 mg; 50 + 850 mg.

Uso. DM2.

Contraindicações. DM1, cetoacidose. Evitar o uso em pacientes com cefaleia crônica e com infecções urinárias de repetição. Como o comprimido contém lactose, não é recomendada para pacientes com intolerância à lactose.

Posologia. 50-100 mg, 1x/dia. Dose máxima: 100 mg, 1x/dia.

Modo de administração. VO, com ou sem alimentos.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção:* rápida.
- *Duração de ação:* 24 h.
- *Biotransformação:* hepática e renal.
- *Eliminação:* urina (85%), fezes (15%).

Ajuste para função hepática e renal. O FDA aguarda mais informações para recomendações quanto à dose da medicação em pacientes com insuficiência renal e hepática. O uso não é recomendado para pacientes com IH grave (Child-Pugh escore 12) ou com IR grave ou em diálise.

Efeitos adversos. Hipoglicemias são raras e ocorreram apenas quando a medicação é combinada com sulfonilureias. Outros efeitos colaterais descritos são: gastrintestinais, dermatite de contato, cefaleia e tonturas, infecção urinária e artralgias.

Interações. Sem interações relevantes.

Gestação e lactação. Categoria B na gestação. Não definido na lactação, não sendo recomendado seu uso.

Comentários

- A DDP 4 atua em um grande número de peptídeos corporais, e a inibição dessa enzima pode atuar também em outros sistemas regulatórios. A interferência no sistema imune é uma das preocupações. Dessa forma, a segurança desses fármacos ainda deve ser comprovada.

AMILINOMIMÉTICOS

A amilina é um hormônio neuroendócrino secretado junto com a insulina pelas células β-pancreáticas e que promove redução de apetite, lentificação do esvaziamento gástrico, além de redução da secreção de glucagon, com consequente redução da liberação de glicose hepática. Seu sítio de ação é o sistema nervoso central. Nos pacientes com DM2, a secreção de insulina está reduzida, assim como a de amilina.

A pramlintida é uma análogo da amilina, sendo utilizada em pacientes com DM1 e DM2 em uso de insulina, quando o controle glicêmico não está dentro do alvo com a terapia em uso, incluindo metformina e sulfonilureias. Esse fármaco reduz a glicemia pós-prandial, apresenta efeito modesto na redução da HbA1c, reduz a dose de insulina e o peso do paciente. No DM1, há estudos contraditórios para o controle da HbA1c, com resultados negativos ou com redução de, no máximo, 0,6%, apesar da redução da variabilidade da glicemia pós-prandial e da redução do peso nos pacientes que utilizam pramlintida, às custas de maior taxa de hipoglicemias. Em pacientes com DM2, os estudos são, na maioria, metodologicamente inadequados e comparadas apenas com placebo.

Essa medicação é aplicada no subcutâneo, em múltiplas doses, imediatamente antes das refeições. Não deve ser misturada com a insulina para a aplicação, e o sítio de aplicação deve variar entre as aplicações.

Pramlintida

Nome comercial. Symlin®.
Apresentações. 600 µg/mL (5 mL); 1000 µg/mL (1,5 mL) – caneta com 60 aplicações; 1.000 µg/mL (2,7 mL) – caneta com 120 aplicações.
Uso. DM tipos 1 e 2, em uso de insulina.
Contraindicações. Não deve ser utilizada em pacientes com hipoglicemias graves e gastroparesia. Segurança e eficácia não estabelecidas em crianças.
Posologia. *DM1*: dose inicial de 15 µg/refeição. A dose pode ser aumentada em 15 µg a cada 3 dias. Dose máxima: 60 µg/refeição.
DM2: dose inicial de 60 µg/refeição. A dose pode ser aumentada para 120 µg/refeição após 3-7 dias. Dose máxima: 120 µg/refeição.
Modo de administração. SC, com as refeições, em múltiplas doses ao dia.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Duração de ação:* 3-4 h.
- *Biodisponibilidade:* 30-40%.
- *Ligação a proteínas:* 60%.
- *Pico:* 20 min.
- *Biotransformação:* renal a metabólitos ativos.
- *Meia-vida:* 48 min.
- *Eliminação:* principalmente na urina.

Ajuste para função hepática e renal. Sem necessidade de ajuste para IR. Não avaliado para pacientes em diálise e com IH.
Efeitos adversos. Cefaleia, náusea, anorexia e hipoglicemia são os efeitos colaterais mais comuns e ocorrem mais frequentemente em pacientes com DM1.

A náusea ocorre no início do tratamento e diminui com o tempo. A pramlintida não causa hipoglicemias por si só, porém a hipoglicemia pode ocorrer devido ao uso concomitante de insulina. Quando iniciada com dose baixa, com aumento nos 1-2 meses seguintes, e com redução da dose de insulina prandial em 25-50%, o risco de hipoglicemias e de náusea é reduzido. Além disso, não há estudos de segurança do uso a longo prazo da medicação.
Interações. Aumenta os paraefeitos anticolinérgicos, principalmente gastrintestinais.
Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação; ainda sem estudos em humanos. A secreção no leite materno é desconhecida; usar com cautela.

Comentários

- Não deve ser usada na mesma seringa que a insulina.
- A dose de insulina deve ser reduzida em 30-50% quando iniciada a terapia com pramlintida.

INSULINAS

As primeiras insulinas utilizadas para o tratamento do DM eram de origem animal (suína e bovina). Entretanto, essas insulinas tornaram-se obsoletas por apresentarem maior imunogenicidade e ação menos fisiológica. As insulinas utilizadas atualmente são humanas (produzidas com técnica de DNA recombinante) ou são análogos da insulina, apresentando maior grau de purificação e, por isso, menor incidência de efeitos colaterais, como hipersensibilidade local ou sistêmica, lipodistrofia e produção de anticorpos.

No paciente com DM1, a insulinoterapia em esquema intensivo é o tratamento de escolha. No DM2, a indicação para iniciar o tratamento com insulina decorre da falha dos antidiabéticos orais em atingir controle glicêmico adequado. Geralmente, utiliza-se uma insulina basal, como a insulina NPH, na dose de 0,2 U/kg de peso, em dose única diária (em geral, recomenda-se iniciar esquema com dose única às 22 h), em adição ao antidiabético oral em uso. O último consenso da ADA recomenda a retirada da sulfonilureia quando for iniciado esquema de tratamento com insulina. Outras indicações de insulinoterapia em pacientes com DM2 são a presença de sintomas de diabete descompensado e insulinopenia, como perda de peso, poliúria e polidipsia, glicemia acima de 250 mg/dL e internação em unidade de tratamento intensivo. A insulina também é a medicação de escolha em pacientes com contraindicações aos antidiabéticos orais.

Os ajustes são realizados a cada 48-72 h, conforme observação da glicemia capilar. A dose diária pode variar acentuadamente com o grau de obesidade e/ou resistência à insulina (0,3-1,5 U/kg/dia). Caso o paciente com DM2 não atinja as metas de controle glicêmico com uma única dose de insulina noturna, o passo seguinte é a insulinização plena, com múltiplas doses de insulina, a exemplo do que é realizado com pacientes com DM1.

A escolha do tipo de insulina a ser prescrita depende do objetivo da intervenção. Para correção da hiperglicemia de jejum e pré-prandial, escolhe-se uma insulina basal, com duração intermediária (NPH) ou lenta (glargina ou detemir), enquanto que, para tratamento da hiperglicemia associada à refeição, seleciona-se uma insulina de curta ação (regular) ou rápida (lispro, aspart ou glulisina) (Tab. 20.3).

O uso de análogos de insulina oferece posologia mais fácil, porém não é mais eficaz no controle glicêmico ou na redução de hipoglicemias do que as insulinas humanas (NPH e regular) e possuem custo mais elevado. Entretanto, os pacientes com hipoglicemias frequentes não são incluídos nos estudos que avaliam esses desfechos.

Também estão disponíveis atualmente pré-misturas de insulinas rápida e lenta. O uso dessa medicação em 2 aplicações diárias resulta em melhor controle glicêmico que o uso de insulina glargina em dose única naqueles pacientes com falha da medicação oral, porém com maior ganho de peso e taxa de hipoglicemias.

O principal efeito adverso das insulinas é a hipoglicemia. Além disso, estão associadas a maior ganho de peso, agravamento de situações de hipocalemia (a insulina promove o transporte de potássio para o intracelular) e reações cutâneas no sítio de aplicação, como lipodistrofia, prurido, edema e dor local. A formação de anticorpos anti-insulina é rara atualmente, com o uso de insulinas humanas.

A via de administração usual é a subcutânea, mas a insulina regular também pode ser aplicada por vias endovenosa e intramuscular em situações que requerem um efeito clínico imediato. A velocidade de absorção varia conforme o local de

aplicação, sendo mais rápido no abdome, intermediário nos braços e mais lento nas coxas e nádegas, com exceção da glargina, cuja absorção independe do sítio de aplicação. Outros fatores que interferem na velocidade de absorção são a temperatura (calor) e a fricção local, que aceleram a absorção, e a presença de lipo-hipertrofia, que retarda a absorção. A aplicação de altas doses de insulina retarda a absorção e prolonga o seu efeito.

Os frascos de insulinas devem ser mantidos refrigerados, e extremos de temperatura (< 2°C ou > 36 °C) devem ser evitados. Após um mês do início do uso, a insulina perde sua potência, especialmente se mantida fora da geladeira. As seringas e agulhas são descartáveis, mas podem ser reutilizadas pelo paciente até o momento em que causar desconforto na aplicação. Também podem ser utilizadas as canetas aplicadoras. Recomenda-se alternar o local de aplicação de insulina de modo a manter uma distância mínima de 1,5 cm entre cada injeção. Em caso de combinação de dois tipos de insulina, deve-se aspirar primeiro a insulina de ação curta. A insulina glargina não pode ser misturada a outras insulinas na mesma seringa.

Insulina aspart

Nome comercial. Novolog®.
Apresentação. 100 U/mL; fr com 10 mL; refil para caneta aplicadora com 3 mL.
Usos. DM tipos 1 e 2.
Contraindicação. Hipersensibilidade aos componentes da fórmula.

Posologia

- *DM1*: 3 aplicações por dia, imediatamente antes das refeições. Geralmente a dose total utilizada é 50-60% insulina lenta e 40-50% insulina rápida.
- *DM2*: dose inicial de 0,1 U/kg, em aplicação imediatamente antes das refeições.

Modo de administração. SC, em dose única ou múltipla. Pode ser utilizada EV, sob monitoração cuidadosa do paciente.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Duração de ação*: 4-6 h.
- *Biodisponibilidade*: variável de acordo com sítio de aplicação, exercício, presença de lipodistrofia, fluxo sanguíneo e temperatura.
- *Ligação a proteínas:* < 10%.
- *Pico:* entre 30 e 90 min.
- *Meia-vida:* 81 min.
- *Eliminação:* urina.

Ajuste para função hepática e renal. Sem necessidade de ajuste para IR ou IH. Entretanto, devido à redução da eliminação de insulina em pacientes com insuficiência renal crônica, a dose de insulina necessária é reduzida. A insulina não é removida na diálise.
Efeitos adversos. Hipoglicemia é o principal efeito adverso. Agravamento de hipocalemia, alterações dermatológicas no sítio de aplicação, formação de anticorpos contra insulina, ganho de peso.

Interações

- Acentuação do efeito hipoglicemiante dos antidiabéticos orais.
- Acentuação da retenção hídrica das tiazolidinedionas.
- Betabloqueadores podem acentuar hipoglicemias e reduzir seus sintomas.
- Corticoides podem reduzir o efeito hipoglicemiante. A retirada do corticoide sistêmico pode gerar crise adrenal, com hipoglicemia grave.

Gestação e lactação. Categoria de risco B na gestação. Uso seguro durante a lactação, já que a insulina humana é secretada no leite materno, porém é destruída pelo TGI do recém-nascido.

Comentários

- Em relação à insulina regular humana, a insulina aspart apresenta substituição da prolina (posição 28 da cadeia B) por ácido aspártico, acelerando seu início e duração de ação.
- Tem aparência cristalina.

Insulina detemir

Nome comercial. Levemir®.
Apresentações. 100 U/mL; fr com 10 mL; refil para caneta aplicadora com 3 mL.
Uso. DM tipos 1 e 2.
Contraindicação. Hipersensibilidade aos componentes da fórmula.

Posologia

- *DM1*: 1 ou 2 aplicações diárias. 50-75% da dose total diária deve ser insulina lenta.
- *DM2*: dose inicial de 0,2 U/kg, em 1 ou 2 aplicações diárias.
- Dose aumentada conforme glicemia de jejum.
- Se dose única, sugere-se aplicação à noite.

Modo de administração. SC, em 1 ou 2 doses.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Duração de ação*: 6-24 h.
- *Biodisponibilidade*: variável de acordo com sítio de aplicação, exercício, presença de lipodistrofia, fluxo sanguíneo e temperatura. Em torno de 60%.
- *Ligação a proteínas*: > 98% (albumina).
- *Pico*: sem pico.
- *Meia-vida:* 5-7 h (dose-dependente).
- *Eliminação:* urina.

Ajuste para função hepática e renal. Sem necessidade de ajuste para IR ou IH. Entretanto, devido à redução da eliminação de insulina em pacientes com insuficiência renal crônica, a dose de insulina necessária é reduzida. A insulina não é removida na diálise.
Efeitos adversos. Hipoglicemia é o principal efeito adverso. Agravamento de hipocalemia, alterações dermatológicas no sítio de aplicação, formação de anticorpos contra insulina, ganho de peso.

Interações

- Acentuação do efeito hipoglicemiante dos antidiabéticos orais.
- Acentuação da retenção hídrica das tiazolidinedionas.
- Betabloqueadores podem acentuar hipoglicemias e reduzir seus sintomas.
- Corticoides podem reduzir o efeito hipoglicemiante. A retirada do corticoide sistêmico pode gerar crise adrenal, com hipoglicemia grave.

Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação. Uso seguro durante a lactação, já que a insulina humana é secretada no leite materno, porém é destruída pelo TGI do recém-nascido.

Comentários

- Em relação à insulina humana regular, o análogo da insulina detemir possui ligação de um ácido graxo (ácido miristico) à lisina na posição 29, o qual se liga à albumina circulante, formando um complexo que se dissocia lentamente, prolongando seu tempo de ação.
- Tem aspecto cristalino.
- Não pode ser misturada com outras insulinas.

Insulina glargina

Nome comercial. Lantus®.
Apresentação. 100 U/mL; fr com 10 mL; refil para caneta aplicadora com 3 mL.
Uso. DM tipos 1 e 2.
Contraindicação. Hipersensibilidade aos componentes da fórmula.

Posologia

- *DM1*: dose única diária. 50-75% da dose total diária deve ser insulina lenta.
- *DM2*: dose inicial de 0,2 U/kg, em aplicação única diária.
- Dose aumentada conforme glicemia de jejum.
- A aplicação pode ser em qualquer horário do dia, porém sempre no mesmo horário todos os dias. Sugere-se dose matinal.

Modo de administração. SC, em dose única.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Duração de ação*: 20-24 h.
- *Biodisponibilidade*: variável de acordo com sítio de aplicação, exercício, presença de lipodistrofia, fluxo sanguíneo e temperatura.
- *Pico*: sem pico.
- *Biotransformação*: Parcialmente metabolizado na pele, com formação de metabólitos ativos.
- *Eliminação*: urina.

Ajuste para função hepática e renal. Sem necessidade de ajuste para IR ou IH. Entretanto, devido à redução da eliminação de insulina em pacientes com insuficiência renal crônica, a dose de insulina necessária é reduzida. A insulina não é removida na diálise.

Efeitos adversos. Hipoglicemia é o principal efeito adverso. Agravamento de hipocalemia, alterações dermatológicas no sítio de aplicação, formação de anticorpos contra insulina, ganho de peso.

Interações

- Acentuação do efeito hipoglicemiante dos antidiabéticos orais.
- Acentuação da retenção hídrica das tiazolidinedionas.
- Betabloqueadores podem acentuar hipoglicemias e reduzir seus sintomas.
- Corticoides podem reduzir o efeito hipoglicemiante. A retirada do corticoide sistêmico pode gerar crise adrenal, com hipoglicemia grave.

Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação. Uso seguro durante a lactação, já que a insulina humana é secretada no leite materno, porém é destruída pelo TGI do recém-nascido.

Comentários

- Em relação à insulina humana regular, o análogo de insulina glargina apresenta troca da glicina por asparginase na posição 21 da cadeia α e adição de 2 argininas na porção carboxi terminal da cadeia B, promovendo a agregação e precipitação das moléculas de insulina em hexâmeros, prolongando o início e a duração de ação.
- Tem aparência cristalina.
- Não pode ser misturada com outras insulinas.

Insulina glulisina

Nome comercial. Apidra®.
Apresentação. 100 U/mL; fr com 10 mL; refil para caneta aplicadora com 3 mL.
Usos. DM tipos 1 e 2.
Contraindicação. Hipersensibilidade aos componentes da fórmula.

Posologia

- *DM1*: 3 aplicações por dia, imediatamente antes das refeições. Geralmente a dose total utilizada é 50-60% insulina lenta e 40-50% insulina rápida.
- *DM2*: dose inicial de 0,1 U/kg, em aplicação imediatamente antes das refeições.

Modo de administração. SC, em dose única ou múltipla. Pode ser utilizada EV, sob monitoração cuidadosa do paciente.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Duração de ação*: 4-6 h.
- *Biodisponibilidade*: variável de acordo com sítio de aplicação, exercício, presença de lipodistrofia, fluxo sanguíneo e temperatura. Biodisponibilidade em torno de 70%.
- *Pico*: entre 30 e 90 min.
- *Meia-vida:* 42 min (uso EV: 13 min).
- *Eliminação:* urina.

Ajuste para função hepática e renal. Sem necessidade de ajuste para IR ou IH. Entretanto, devido à redução da eliminação de insulina em pacientes com insuficiência renal crônica, a dose de insulina necessária é reduzida. A insulina não é removida na diálise.
Efeitos adversos. Hipoglicemia é o principal efeito adverso. Agravamento de hipocalemia, alterações dermatológicas no sítio de aplicação, formação de anticorpos contra insulina, ganho de peso.

Interações

- Acentuação do efeito hipoglicemiante dos antidiabéticos orais.
- Acentuação da retenção hídrica das tiazolidinedionas.
- Betabloqueadores podem acentuar hipoglicemias e reduzir seus sintomas.
- Corticoides podem reduzir o efeito hipoglicemiante. A retirada do corticoide sistêmico pode gerar crise adrenal, com hipoglicemia grave.

Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação. Uso seguro durante a lactação, já que a insulina humana é secretada no leite materno, porém é destruída pelo TGI do recém-nascido.

Comentários

- Em relação à insulina regular humana, a insulina glulisina apresenta troca de ácido aspártico por lisina na posição 3 da cadeia B e da lisina por ácido glutâmico na posição 29 da cadeia B, acelerando seu início e tempo de ação.
- Tem aparência cristalina.

Insulina lispro

Nome comercial. Humalog®.
Apresentações. 100 U/mL; fr com 10 mL; refil para caneta aplicadora com 3 mL.
Usos. DM tipos 1 e 2.
Contraindicação. Hipersensibilidade aos componentes da fórmula.

Posologia

- *DM1*: 3 aplicações por dia, imediatamente antes das refeições. Geralmente a dose total utilizada é 50-60% insulina lenta e 40-50% insulina rápida.
- *DM2*: dose inicial de 0,1 U/kg, em aplicação imediatamente antes das refeições.

Modo de administração. SC, em dose única ou múltipla. Pode ser utilizada EV, sob monitoração cuidadosa do paciente.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Duração de ação:* 4-6 h.
- *Biodisponibilidade:* variável de acordo com sítio de aplicação, exercício, presença de lipodistrofia, fluxo sanguíneo e temperatura. Varia entre 55-77%.
- *Ligação a proteínas:* não ocorre.
- *Pico:* entre 30 e 90 min.
- *Meia-vida:* 1 h (uso EV: 26 min para dose 0,1 U/kg).
- *Eliminação:* urina.

Ajuste para função hepática e renal. Sem necessidade de ajuste para IR ou IH. Entretanto, devido à redução da eliminação de insulina em pacientes com insuficiência renal crônica, a dose de insulina necessária é reduzida. A insulina não é removida na diálise.

Efeitos adversos. Hipoglicemia é o principal efeito adverso. Agravamento de hipocalemia, alterações dermatológicas no sítio de aplicação, formação de anticorpos contra insulina, ganho de peso.

Interações

- Acentuação do efeito hipoglicemiante dos antidiabéticos orais.
- Acentuação da retenção hídrica das tiazolidinedionas.
- Betabloqueadores podem acentuar hipoglicemias e reduzir seus sintomas.
- Corticoides podem reduzir o efeito hipoglicemiante. A retirada do corticoide sistêmico pode gerar crise adrenal, com hipoglicemia grave.

Gestação e lactação. Categoria de risco B na gestação. Uso seguro durante a lactação, já que a insulina humana é secretada no leite materno, porém é destruída pelo TGI do recém-nascido.

Comentários

- A insulina lispro, em relação à insulina regular humana, possui inversão de posição da lisina (posição 29 da cadeia B) e da prolina (posição 28 da cadeia β), impedindo a agregação das moléculas de insulina em dímeros ou hexâmeros, promovendo pronta absorção após a sua aplicação e menor duração de efeito.
- Tem aparência cristalina.

Insulina NPH

Nomes comerciais. Humulin N®, Novolin N®.

Apresentações. 100 U/mL, com 10 mL e refil de caneta aplicadora com 3 mL.

Uso. DM tipos 1 e 2.

Contraindicações. Hipersensibilidade aos componentes da fórmula.

Posologia

- *DM1*: 2-3 aplicações por dia, antes do café da manhã, antes do almoço e às 22 h.
- *DM2*: dose inicial de 0,2 U/Kg, em aplicação às 22 h. A dose pode ser aumentada conforme glicemias de jejum e pré-prandiais.

Modo de administração. SC, em dose única ou múltipla.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Duração de ação:* 12-18 h.
- *Biodisponibilidade:* variável de acordo com sítio de aplicação, exercício, presença de lipodistrofia, fluxo sanguíneo e temperatura.
- *Ligação a proteínas:* não se liga.
- *Pico:* entre 4 e 10 h.
- *Meia-vida:* 16-24 h.
- *Eliminação:* urina.

Ajuste para função hepática e renal. Sem necessidade de ajuste para IR ou IH. Entretanto, devido à redução da eliminação de insulina em pacientes com insuficiência renal crônica, a dose de insulina necessária é reduzida. A insulina não é removida na diálise.

Efeitos adversos. Hipoglicemia é o principal efeito adverso. Agravamento de hipocalemia, alterações dermatológicas no sítio de aplicação, formação de anticorpos contra insulina, ganho de peso.

Interações

- Acentuação do efeito hipoglicemiante dos antidiabéticos orais.
- Acentuação da retenção hídrica das tiazolidinedionas.
- Betabloqueadores podem acentuar hipoglicemias e reduzir seus sintomas.
- Corticoides podem reduzir o efeito hipoglicemiante. A retirada do corticoide sistêmico pode gerar crise adrenal, com hipoglicemia grave.

Gestação e lactação. Categoria de risco B na gestação; considerada droga de escolha. Uso seguro durante a lactação, já que a insulina humana é secretada no leite materno, porém é destruída pelo TGI do recém-nascido.

Comentários

- Em relação à insulina humana regular, a insulina NPH (*Neutral Protamine Hagedorn)* possui adição de uma molécula de protamina, o que prolonga o seu efeito.
- A NPH é a única insulina com aparência leitosa, turva.

Insulina regular

Nomes comerciais. Humulin R®, Novolin R®.

Apresentações. 100 U/mL, fr com 10 mL e refil para caneta aplicadora com 3 mL.

Uso. DM1, DM2, cetoacidose e síndrome hiperosmolar hiperglicêmica, hipercalemia.

Contraindicação. Hipersensibilidade aos componentes da fórmula.

Posologia

- *DM1*: 3 aplicações por dia, 40 minutos antes das refeições. Geralmente a dose total utilizada é 50-60% insulina lenta e 40-50% insulina rápida.
- *DM2*: dose inicial de 0,1 U/kg em aplicação 40 minutos antes das refeições. *Em UTI, cetoacidose, síndrome hiperosmolar*: uso endovenoso, em bomba de infusão, com dose inicial de 0,1 U/kg/h e com ajuste conforme glicemia capilar. Pode ser utilizado *bolus* de insulina regular de 0,15 U/kg.

Modo de administração. SC, em dose única ou múltipla. Pode ser utilizada pelas vias endovenosa ou subcutânea em situações de emergência.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Duração de ação:* 8-10 h.
- *Biodisponibilidade:* variável de acordo com sítio de aplicação, exercício, presença de lipodistrofia, fluxo sanguíneo e temperatura.
- *Ligação a proteínas:* não ocorre.
- *Pico:* entre 2-3 h.
- *Meia-vida:* 1,5 h (uso EV: 26 min para dose de 0,1 U/kg).
- *Eliminação:* urina.

Ajuste para função hepática e renal. Sem necessidade de ajuste para IR ou IH. Entretanto, devido à redução da eliminação de insulina em pacientes com insuficiência renal crônica, a dose de insulina necessária é reduzida. A insulina não é removida na diálise.

Efeitos adversos. Hipoglicemia é o principal efeito adverso. Agravamento de hipocalemia, alterações dermatológicas no sítio de aplicação, formação de anticorpos contra insulina, ganho de peso.

Interações

- Acentuação do efeito hipoglicemiante dos antidiabéticos orais.
- Acentuação da retenção hídrica das tiazolidinedionas.
- Betabloqueadores podem acentuar hipoglicemias e reduzir seus sintomas.
- Corticoides podem reduzir o efeito hipoglicemiante. A retirada do corticoide sistêmico pode gerar crise adrenal, com hipoglicemia grave.

Gestação e lactação. Categoria de risco B na gestação; considerada droga de escolha. Uso seguro durante a lactação, já que a insulina humana é secretada no leite materno, porém é destruída pelo TGI do recém-nascido.

Comentários

- Tem aparência cristalina.

TABELA 20.1
Categorias dos antidiabéticos com mecanismos de ação, efeitos sobre HbA1c, efeitos adversos e contraindicações

Droga	Mecanismo de ação	Redução da HbA1c	Peso	Perfil lipídico	Efeitos adversos	Contraindicações	Metabolismo e excreção
Metformina	↓ produção hepática de glicose	1-2%	↓ ou ↔	LDL TG ↑ HDL	Náusea, diarreia, acidose lática (raro)	TFG < 30 mL/min, ICC, Insuficiência hepática, DPOC	Renal
Sulfonilureias (glibenclamida, glimepirida, gliclazida, glipizida)	Secretagogo de insulina	1-2%	↑	↔ Pode ↓ TG	Hipoglicemia	TFG < 50 mL/min ou creatinina > 2,0 mg/dL*, Insuficiência hepática	Renal/ hepático
Glitazonas (rosiglitazona, pioglitazona)	Aumento da sensibilidade à insulina em tecidos periféricos	0,5-2%	↑	LDL TG HDL Rosiglitazona pode ↑ TG	Aumento de peso, edema, anemia, ICC, fraturas, possível aumento de IAM (rosiglitazona)	Doença hepática ICC	Hepático
Glinidas (repaglinida, nateglinida)	Secretagogo de insulina	0,5-1,5%	↑	↔ Pode ↓ TG	Hipoglicemia		R:Hepático N: Hepático/ Renal
Inibidores da α-glicosidase (acarbose)	Retardo na absorção de carboidratos	0,5-0,8%	↔ ou ↓	Mínima ↓ de LDL e TG; ↔ HDL	Flatulência, dor abdominal e diarreia	Doença intestinal IRC (creatinina > 2) Cirrose	-
Análogos GLP1 (exenatida)	Vários	0,5-1%	↓	↓ HDL	Náusea, vômitos, Reação na aplicação subcutânea	Doenças gastrintestinais TFG < 30 mL/min	Renal
Inibidores DPP 4 (sitagliptina, vildagliptina)	Inibição da DPP 4	0,6%	↔		Infecções urinárias e nasofaríngeas	Relativas: ITU repetição, cefaleia crônica, insuficiência renal e hepática graves	S: 80%renal/ 15% hepático V: 69% hepático/ renal
Amilinomiméticos (Pramlintida)	SNC	0,6%	↓	↔	Gastrintestinais, ↑ hipoglicemias	Gastroparesia, hipoglicemias graves	Renal
Insulinas	Suplemento para célula β pancreática	1 a > 2%	↑	LDL TG HDL	Hipoglicemia e aumento de peso		Renal

* Glimepirida pode ser utilizada até TFG 22 mL/min.
IRC = insuficiência renal crônica. TG = triglicerídeos. ITU = infecção do trato urinário. ICC = insuficiência cardíaca congestiva.

TABELA 20.2
Doses, apresentações e esquema de administração dos antidiabéticos

Droga	Nome comercial	Dose inicial	Dose máxima	Duração do efeito
Metformina	Diaformin® Dimefor® Glifage® Glucoformin® Meguanin®	500 mg	2.000 mg/dia, 2-3x/dia	7-12 h
Glibenclamida	Daonil®	2,5 mg	20 mg/dia, 2-3x/dia	14-24 h
Gliclazida	Diamicron®	30 mg	120 mg/dia, em 2x (MR 1x)	10-15 h (MR < 24 h)
Glipizida	Minidiab® Glimepil®	2,5 mg	20 mg, 1-2x/dia	14-24 h
Clorpropamida	Diabinese® Clorpromini®	125 mg	500 mg, 1x/dia	36-60 h
Glimepirida	Amaryl®	1 mg	8 mg, 1x/dia	16-24 h
Pioglitazona	Actos®	15 mg	45 mg, 1x/dia	< 24 h
Rosiglitazona	Avandia®	4 mg	8 mg, 1-2x/dia	
Repaglinida	Prandin®	1,5 mg	6 mg, 3x/dia	3-4 h
Nateglinida	Starlix®	120 mg	360 mg, 3x/dia	2 h
Acarbose	Aglucose® Glucobay®	25-50 mg, 1x/dia	300 mg, 3x/dia	4 h
Exenatida	Byetta®	5 µg	10 µg, 2x/dia, SC	8 h
Liraglutida	Victoza®	0,05 mg	1,8 mg, 1x/dia	24 h
Vildagliptina	Galvus®	50 mg	100 mg, 1x/dia	24 h
Sitagliptina	Januvia®	100 mg	200 mg, 1x/dia	24 h
Pramlintida	Symlin®	DM1: 15 µg/refeição DM2: 60 µg/refeição	DM1: 60 µg/refeição DM2: 120 µg/refeição	3-4 h

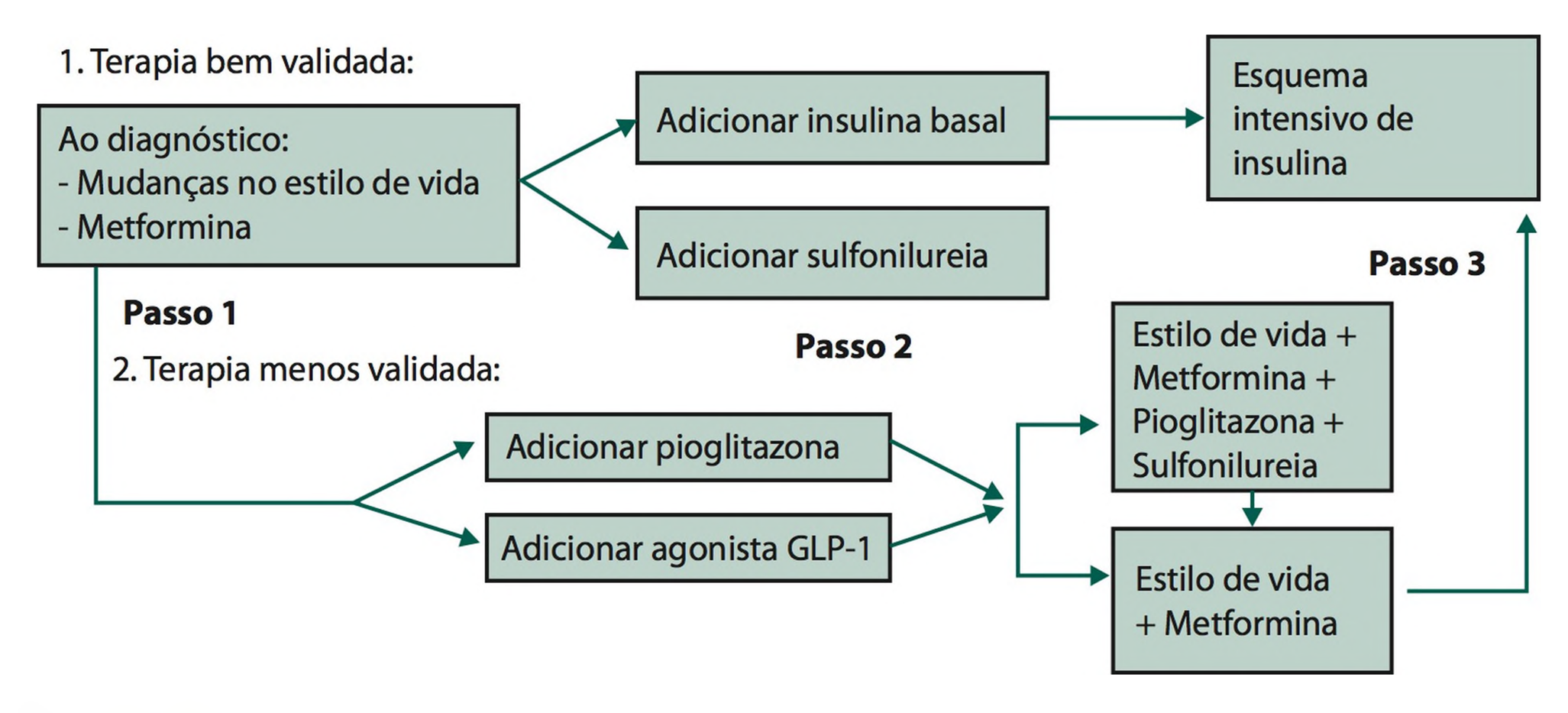


FIGURA 20.1
Algoritmo para o manejo da glicemia no diabete melito tipo 2.
Fonte: Adaptada de Nathan e colaboradores (2009).

TABELA 20.3
Tempo de ação e posologia das insulinas

Tipo	Início	Pico	Duração	Posologia	Aspecto
Ultrarrápida					
Lispro	5-15 min	30-90 min	4-6 h	nas refeições	cristalina
Aspart	5-15 min	30-90 min	4-6 h		cristalina
Glulisina	5-15 min	30-90 min	4-6 h		cristalina
Rápida					
Regular	30-60 min	2-3 h	8-10 h	nas refeições	cristalina
Lenta					
NPH	2-4 h	4-10 h	12-18 h	1-3x/dia	turva
Ultralenta					
Glargina	2-4 h	sem pico	20-24 h	1-2x/dia	cristalina
Detemir	2-4 h	sem pico	6-24 h		cristalina

REFERÊNCIAS

American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. Diabetes Care. 2009;32(suppl 1):S13-61.

Amori RE, Lau J, Pittas AG. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. JAMA. 2007;298(2):194-206.

Bailey CJ and Turner RC. Metformin. N Engl J Med. 1996;334(9):574-9.

Blickle JF. Meglitinide analogues: a review of clinical data focused on recent trials. Diabetes Metab. 2006;32(2):113-20.

Bolen S, Feldman L, Vassy J, Wilson L, Yeh HC, Marinopoulos S, et al. Systematic review: comparative effectiveness and safety of oral medications for type 2 diabetes mellitus. Ann Intern Med. 2007;147(6):386-99.

Charbonnel B, Dormandy J, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Skene A; PRO active Study Group. The prospective pioglitazone clinical trial in macrovascular events (PROactive): can pioglitazone reduce cardiovascular events in diabetes? Study design and baseline characteristics of 5238 patients. Diabetes Care. 2004 Jul;27(7):1647-53.

Chia CW, Egan JM. Incretin-based therapies in type 2 diabetes mellitus. J Clin Endocrinol Metab. 2008;93(10):3703-16.

Chiarelli F, Di Marzio D. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonists and diabetes: current evidence and future perspectives. Vasc Health Risk Manag. 2008;4(2):297-304.

Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M, et al. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. Lancet. 2002 Jun 15;359(9323):2072-7.

Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Palmason C, Rodger NW, Ross SA, et al. The efficacy of acarbose in the treatment of patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. A multicenter controlled clinical trial. Ann Intern Med. 1994;121(12):928-35.

Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJA, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. Lancet. 2005;366(9493):1279-89.

Edelman S V. Optimizing diabetes treatment using an amylin analogue. Diabetes Educ. 2008;34(Suppl 1):4S-10S.

Heine RJ, Van Gaal LF, Johns D, Mihm MJ, Widel MH, Brodows RG, et al. Exenatide versus insulin glargine in patients with suboptimally controlled type 2 diabetes. Ann Inter Med. 2005;143(8):559-569.

Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP, et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. N Engl J Med. 2006;355(23):2427-43.

Kooy A, de Jager J, Lehert P, Bets D, Wulffelé MG, Donker AJ, et al. Long-term effects of metformin on metabolism and microvascular and macrovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus. Arch Intern Med. 2009;169(6):616-25.

Lacy CF, Armstrong LL, Goldman MP, Lance LL. Drug information handbook international. 17th ed. Ohio: Lexi-Comp; 2008-2009.

Li C, Xia J, Zhang G, Wang L. Nateglinide versus repaglinide for type 2 diabetes mellitus in China. Acta Diabetol. 2009; 46(4):325-33.

Loke YK, Singh S, Furberg CD. Long-term use of thiazolidinediones and fractures in type 2 diabetes: a meta-analysis. CMAJ. 2009;180(1):32-9.

Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. Eur J Endocrinol. 2009;160(6):909-17.

Nathan D. Initial management of glycemia in type 2 diabetes mellitus. N Eng J Med. 2002;347(17):1342-8.

Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care. 2009;32(1):193-203.

Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. N Engl J Med. 2007;356(24):2457-71.

Patel A; ADVANCE Collaborative Group, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Woodward M, et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. Lancet. 2007 Sep 8;370(9590):829-40.

Plank J, Siebenhofer A, Berghold, Jeitler K, Horvath K, Mrak P, et al. Systematic review and meta-analysis of short-acting insulin analogues in patients with diabetes mellitus. Arch Intern Med. 2005;165(12):1337-44.

Schwartz S, Fonseca V, Berner B, Cramer M, Chiang YK, Lewin A. Efficacy, tolerability, and safety of a novel once-daily extended-release metformin in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care. 2006;29(4):759-64.

Selvin E, Bolen S, Yeh HC, Wiley C, Wilson LM, Marinopoulos SS, et al. Cardiovascular outcomes in trials of oral diabetes medications: a systematic review. Arch Intern Med. 2008;168(19):2070-80.

Ting RZ, Szeto CC, Chan MHM, Ma KK, Chow KM. Risk factors of vitamin B(12) deficiency in patients receiving metformin. Arch Intern Med. 2006;166(18):1975-9.

Umpierrez GE, Hor T, Smiley D, Temponi A, Umpierrez D, Ceron M, et al. Comparison of inpatient insulin regimens with detemir plus aspart versus neutral protamine hagedorn plus regular in medical patients with type 2 diabetes. J Clin Endocrinol Metab. 2009;94(2):564-9.

United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS). 13: Relative efficacy of randomly allocated diet, sulphonylurea, insulin, or metformin in patients with newly diagnosed non-insulin dependent diabetes followed for three years. BMJ. 1995 Jan 14;310(6972):83-8.

Van de Laar FA, Lucassen PL, Akkermans RP, Van de Lisdonk EH, Rutten GE, Van Weel C. Alpha-glucosidase inhibitors for patients with type 2 diabetes: results from a Cochrane systematic review and meta-analysis. Diabetes Care. 2005;28(1):154-63.

Viberti G, Kahn SE, Greene DA, Herman WH, Zinman B, Holman RR, et al. A diabetes outcome progression trial (ADOPT): an international multicenter study of the comparative efficacy of rosiglitazone, glyburide, and metformin in recently diagnosed type 2 diabetes. Diabetes Care. 2002 Oct;25(10):1737-43.

21 HIPOLIPEMIANTES

José Luiz da Costa Vieira
Pedro Lima Vieira
Emilio H. Moriguchi

As dislipidemias consistem na alteração dos níveis séricos e, em menor magnitude, nas características das moléculas e dos complexos lipídicos circulantes. A dislipidemia de maior interesse na clínica médica é a hipercolesterolemia, caracterizada pela elevação do colesterol total e do colesterol das lipoproteínas de baixa densidade (LDL-C). Muitas revisões sistemáticas demonstraram, de forma consistente, uma relação independente entre os níveis plasmáticos de colesterol total e de LDL-C e risco de doenças cardiovasculares, principalmente doença arterial coronariana (DAC) e doenças cerebrovasculares (DCVs). Os níveis elevados de triglicerídeos e a diminuição do colesterol de lipoproteínas de alta densidade (HDL-C) também apresentam associação, de forma independente, com incidência de DAC, mas de uma maneira mais modesta e de forma menos significativa do que os níveis de colesterol total e de LDL-C. Os pacientes dislipidêmicos, na imensa maioria, são assintomáticos. Frequentemente, o alerta para a investigação do perfil lipídico ocorre quando o paciente já apresenta manifestações maiores de aterosclerose, como na DAC, DCV e doença arterial periférica (DAP).

Nos pacientes em tratamento, tanto em prevenção primária como em secundária das manifestações da DAC, DCV e DAP, a mensuração do LDL-C deve ser feita seis semanas após o início do tratamento e deve ser repetida após 12 semanas. Assim que o LDL-C-alvo for atingido, a resposta pode ser monitorada a cada seis meses. Hoje, a avaliação do paciente dislipidêmico não é baseada no perfil lipídico isoladamente. Analisam-se os demais fatores de risco (Quadro 21.1), e a terapêutica é baseada no risco global para eventos cardiovasculares (Tab. 21.1). Uma das formas de estimar o risco é por meio de escores de predição clínica adequadamente validados, a exemplo do Escore de Risco de Framingham, que atribui pontos para os fatores de risco de acordo com o sexo e a idade. Outros fatores de risco para dislipidemias incluem obesidade, sedentarismo, história familiar, dieta não balanceada e distúrbios hormonais.

INTERVENÇÃO NÃO FARMACOLÓGICA

Mudanças na dieta e aumento de atividade física são fortemente recomendadas nos pacientes com dislipidemia. A restrição dietética de gorduras saturadas (< 7%) e de colesterol (< 200 mg/dia) é o pilar em que se alicerçam as variadas dietas propostas. Aproximadamente 5-15% dos níveis de LDL-C podem ser reduzidos com a adoção dessa medida, segundo revisão sistemá-

QUADRO 21.1
Fatores de risco maiores (exclusivos para LDL-C) que modificam os níveis de LDL-C

- Tabagismo
- Hipertensão (PA ≥ 140/90 mmHg ou uso de anti-hipertensivos)
- HDL-C baixo (< 40mg/dL)
- Diabete melito
- História familiar ou DAC prematura
  - DAC em parente de 1º grau masculino < 55 anos
  - DAC em parente de de 1º grau feminino < 65 anos
- Idade (homens ≥ 45 anos; mulheres ≥ 55 anos)
- Estilo de vida
  - Obesidade (IMC ≥ 30 kg/m²)
  - Sedentarismo
  - Dieta aterogênica

PA, pressão arterial; IMC, índice de massa corporal.

tica de ensaios clínicos randomizados. Uma maior ingestão de vegetais é recomendada. Entretanto, até o momento, não existe demonstração por ensaios clínicos randomizados de que essas substâncias de origem vegetal reduzam a morbimortalidade cardiovascular. O consumo de quantidades moderadas de álcool pode aumentar os níveis de HDL-C em 5-10%, porém sua relação com risco de eventos cardiovasculares ainda é controversa, além de ter potencial de uso abusivo, com graves consequências à saúde. Não se recomenda a ingestão de álcool como intervenção para níveis baixos de HDL-C, mas, se o paciente já tiver o hábito de ingerir pequenas quantidades diariamente, não há porque indicar a suspensão.

INTERVENÇÃO FARMACOLÓGICA

No caso de não se atingir as metas lipídicas com intervenção não farmacológica, há a necessidade de se instituir o tratamento com medicamentos hipolipemiantes. As estatinas são os medicamentos que mais evidências têm acumulado na redução de eventos cardiovasculares. Revisões sistemáticas mostraram que indivíduos em prevenção primária ou secundária de doenças cardiovasculares, em graus bastante distintos de risco cardiovascular, podem se beneficiar dessa intervenção farmacológica, desde que dentro do perfil dos participantes dos estudos realizados. Os demais fármacos são considerados atualmente adjuvantes em casos resistentes à redução do colesterol com estatina isolada. Até o momento, não há ensaios clínicos randomizados ou revisões sistemáticas de larga escala dirigidos à avaliação do efeito de associações de hipolipemiantes em desfechos clinicamente relevantes.

TABELA 21.1
Alvos de LDL-C e pontos de corte para abordagem de medidas não farmacológicas e terapia farmacológica em diferentes categorias de risco.

Categoria de risco	Níveis de LDL-C (mg/dL)		
	Alvo (meta)	Iniciar medidas não farmacológicas	Considerar terapia farmacológica
Muito alta SCA, ou DAC com DM, ou múltiplos fatores de risco coronarianos	< 70	≥ 70	≥ 70
Alta DAC ou equivalentes de risco* para DAC (risco em 10 anos > 20%)	< 100 (opcional: < 70)	≥ 100	≥ 100 (< 100: evidências de benefício)
Moderadamente alta 2+ fatores de risco (risco em 10 anos 10-20%)	< 100	≥ 130	≥ 130 (100-129: evidências de benefício)
Moderada 2+ fatores de risco (risco em 10 anos < 10%)	< 130	≥ 130	≥ 160
Baixa 0-1 fator de risco	< 160	≥ 160	≥ 190

* Doença aterosclerótica periférica ou DM.
DM, diabete melito; SCA, síndrome coronariana aguda.

ESTATINAS

As estatinas compreendem fármacos que agem inibindo competitivamente a enzima hidroximetilglutaril-Coenzima A (HMG-CoA redutase), que participa na etapa limitante da síntese de colesterol no fígado. Além da ação sobre o LDL-C, podem agir aumentando o HDL-C e diminuindo os níveis dos triglicerídeos em magnitudes que podem ser significativas, dependendo do tipo de estatina e do perfil do paciente. Possivelmente existam outros mecanismos protetores das estatinas ao sistema cardiovascular além dos hipocolesterolemiantes, como, por exemplo, melhora da função endotelial e ação anti-inflamatória.

As estatinas são os fármacos de escolha para o tratamento inicial dos pacientes com dislipidemia e/ou sob risco cardiovascular em todos os seus níveis. O benefício sobre eventos e na mortalidade cardiovascular foi demonstrado em muitos estudos, não somente na população de alto risco, mas também naqueles com aterosclerose em um ou mais leitos vasculares, nos diabéticos e nos pacientes com doença renal crônica, assim como em pacientes de prevenção primária de baixo a médio risco. O efeito adverso mais temido é a rabdomiólise, que apresenta uma incidência baixa para todas as estatinas em uso atualmente no mercado, desde que se considere o seu uso isolado (menos de três para 100.000 usuários/ano), sendo dose-dependente e com alguns diferenciais de risco entre as diferentes estatinas. Níveis basais de CK devem ser dosados antes de iniciar o tratamento, embora ainda seja controverso se a monitoração regular de enzimas musculares ajude a predizer toxicidade in-

cipiente. O uso de estatinas em associação com alguns medicamentos, como fibratos (exceto genfibrozila, que é formalmente contraindicada em associação com estatinas), e alguns antibióticos macrolídeos, imunossupressores e inibidores da protease pode aumentar o risco de miopatia em mais de 10 vezes em relação ao uso isolado, embora sua incidência absoluta ainda permaneça baixa (12 em 10.000 casos para associação com fibratos).

Atualmente, por seu baixo custo e disponibilidade na rede pública, além de efetividade comprovada em diversos ensaios clínicos, a sinvastatina é considerada a primeira escolha para o tratamento de dislipidemias na prevenção primária de alto risco e na prevenção secundária, podendo ser usada uma dose inicial de 20 ou 40 mg. Uma alternativa para pacientes não respondedores a doses máximas de sinvastatina seria a atorvastatina. A pravastatina é a estatina preferida para pacientes transplantados em uso de imunossupressores, pois apresenta menos interação farmacológica. Em pacientes intolerantes a uma estatina, outra estatina pode ser tentada, de preferência iniciando-se com doses mais baixas. A pravastatina ou a rosuvastatina, por terem outra via de metabolização, podem ser as escolhidas em pacientes intolerantes à sinvastatina ou à atorvastatina.

A seguir serão apresentadas, em ordem alfabética, as estatinas disponíveis atualmente no mercado brasileiro (não estão nem em ordem de evidências disponíveis nem em ordem de potência redutora de LDL-C). Algumas estatinas, como a cerivastatina, já foram retiradas do mercado devido ao maior risco de desencadear rabdomiólise, principalmente quando em associação com fibratos, em idosos e em pacientes com insuficiência renal. No final, há uma tabela (21.2) comparativa das estatinas em relação à sua potência e em relação às evidências disponíveis atualmente em relação ao seu uso clínico.

Atorvastatina

Nomes comerciais. Citalor®, Lípitor®.
Apresentações. Cpr de 10, 20, 40 e 80 mg.
Usos. Dislipidemia, prevenções primária e secundária da cardiopatia isquêmica.
Contraindicações. Doença hepática ativa, elevação persistente das transaminases séricas, gestação e lactação.
Posologia. Dose inicial de 10 mg, VO, a cada 24 h. Ajustar a dose, em intervalos de 4-8 semanas, até atingir os níveis-alvo para os lipídeos séricos. Dose máxima de 80 mg/dia.
Modo de administração. VO. Pode ser administrado com alimentos, se desejado, em qualquer horário do dia.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção:* é rápida a partir do trato gastrintestinal (TGI).
- *Pico plasmático:* 1-2 h.
- *Início de ação*: 3-5 dias; máximo de redução dos lipídeos séricos em 4-8 semanas.
- *Biotransformação*: metabolismo hepático, formando metabólitos ativos e inativos.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: ≥ 98%.
- *Meia-vida*: 14 h. O significado clínico da longa meia-vida da atorvastatina é desconhecido, mas acredita-se que tenha um papel na sua eficácia comparada com a de outras estatinas, que apresentam meia-vida de somente 1-4 h.

- *Eliminação*: bile e urina (2% como droga inalterada).

Ajuste para função hepática e renal. Não utilizar na doença hepática ativa. Não é necessário ajuste na IR.
Efeitos adversos. Cefaleia, constipação, diarreia; raramente elevação das transaminases, miopatia, rabdomiólise.
Interações. O risco de rabdomiólise é aumentado com o uso concomitante de ciclosporina, amiodarona, fibratos, antibióticos macrolídeos, antifúngicos azólicos, inibidores da protease e inibidores da bomba de prótons. A atorvastatina pode reduzir os efeitos do clopidogrel. Os níveis de digoxina podem se elevar em até 20%. A eritromicina pode aumentar em até 40% os níveis de atorvastatina. É contraindicada em uso concomitante com genfibrozila.
Gestação e lactação. Categoria de risco X na gestação. Contraindicada na lactação.

Comentários

- Elevação da alamina transaminase (TGP) superior a três vezes o normal e elevação da creatinofosfoquinase (CPK) superior a dez vezes o valor inicial indicam a necessidade de interrupção do tratamento. Monitoração das enzimas hepáticas e da CPK deve ser realizada a cada três meses durante o primeiro ano de tratamento.
- Reduz os triglicerídeos significativamente, quando comparada com outras estatinas menos potentes, sendo indicada em casos de hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia.

Fluvastatina

Nomes comerciais. Fluvastat®, Lescol®, Lescol XL®.
Apresentações. Cps de 20 e 40 mg; cpr de liberação lenta de 80 mg (Lescol XL®).
Usos. Dislipidemia, prevenções primária e secundária da cardiopatia isquêmica.
Contraindicações. Doença hepática ativa, elevação persistente das transaminases séricas, gestação e lactação.
Posologia. Dose inicial de 20-40 mg, VO, ao deitar. Ajustar a dose, em intervalos de 4-8 semanas, até atingir os níveis-alvo para os lipídeos séricos. Dose máxima de 80 mg diários (em duas doses diárias de cps de liberação imediata ou em dose única diária se cápsulas de liberação lenta).
Modo de administração. VO, com ou sem alimentos, antes de dormir.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção:* é quase completa a partir do TGI.
- *Biotransformação*: metabolismo hepático de primeira passagem, formando metabólitos inativos e ativos.
- *Biodisponibilidade*: 24% (para cps de liberação imediata); 29% (para cps de liberação lenta).
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: > 98%.
- *Meia-vida*: < 3 h (para cps de liberação imediata); 9 horas (para cps de liberação lenta).
- *Eliminação*: fezes (90%) e urina (5%).

Ajuste para função hepática e renal. Não utilizar na doença hepática ativa. Não é necessário ajuste na IR.
Efeitos adversos. Cefaleia, constipação, diarreia; raramente elevação das transaminases, rabdomiólise, miopatia. Foram descritas trombocitopenia, leucopenia, anemia hemolítica.
Interações. O risco de rabdomiólise é aumentado com o uso concomitante de ciclosporina, amiodarona, niacina, verapamil, fibratos, antibióticos macrolídeos, antifúngicos azólicos, inibidores da protease e inibidores da bomba de prótons. Os níveis de digoxina podem se elevar. Há risco aumentado para interação com fenitoína e varfarina. A metabolização pela isoenzima do citocromo P-450 2C9 torna menos provável a interação com fibratos.

Gestação e lactação. Categoria de risco X na gestação. Contraindicada na lactação.

Comentários

- Elevação da TGP superior a três vezes o normal e elevação da CPK superior a dez vezes o valor inicial indicam a necessidade de interrupção do tratamento. Monitoração das enzimas hepáticas e da CPK deve ser realizada a cada três meses durante o primeiro ano de tratamento.

Lovastatina

Genérico. Lovastatina.
Apresentações. Cpr de 10, 20 e 40 mg.
Nomes comerciais. Lovasterol®, Lovaston®, Lovax®.
Apresentações. Cpr de 10 e 20 mg.
Usos. Dislipidemia, prevenções primária e secundária da cardiopatia isquêmica.
Contraindicações. Doença hepática ativa, elevação persistente das transaminases séricas, gestação e lactação.
Posologia. Dose inicial de 20 mg, VO. Ajustar a dose, em intervalos de 2-4 semanas, até atingir os níveis-alvo para os lipídeos séricos. Dose máxima de 80 mg diários (administrada em dose única ou 2x/dia).
Modo de administração. VO. Pode ser administrada com alimentos, se desejado, no jantar.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção:* 30%.
- *Início de ação*: 3 dias.
- *Biotransformação*: intenso metabolismo hepático de primeira passagem.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: 95%.
- *Meia-vida*: 1,1-1,7 h.
- *Eliminação*: fezes (~80-85%) e urina (10%).

Ajuste para função hepática e renal. Não utilizar na doença hepática ativa. Não é necessário ajuste na IR, mas usar com cautela quando DCE < 30 mL/min.
Efeitos adversos. Cefaleia, constipação, diarreia; raramente elevação das transaminases, rabdomiólise, miopatia.
Interações. O risco de rabdomiólise é aumentado com o uso concomitante de ciclosporina, amiodarona, fibratos, niacina, antibióticos macrolídeos, antifúngicos azólicos, inibidores da protease e inibidores da bomba de prótons. Nao há interação significativa com as drogas anti-hipertensivas comuns ou com digoxina.
Gestação e lactação. Categoria de risco X na gestação. Contraindicada na lactação.

Comentários

- Elevação da TGP superior a três vezes o normal e elevação da CPK superior a dez vezes o valor inicial indicam a necessidade de interrupção do tratamento. Monitoração das enzimas hepáticas e da CPK deve ser realizada a cada três meses durante o primeiro ano de tratamento.

Pravastatina

Genérico. Pravastatina sódica.
Apresentações. Cpr de 10, 20 e 40 mg.
Nomes comerciais. Lenitral®, Mevalotin®, Pravacol®.
Apresentações. Cpr de 10, 20 e 40 mg.
Usos. Dislipidemia, prevenções primária e secundária da cardiopatia isquêmica.
Contraindicações. Doença hepática ativa, elevação persistente das transaminases séricas, gestação e lactação.
Posologia. Dose inicial: 40 mg (10 mg em pacientes com uso concomitante de imunossupressores). Ajustar a dose, em intervalos de 2-4 semanas, até atingir os níveis-alvo para os lipídeos séricos. Dose máxima de 80 mg diários.
Modo de administração. VO. Pode ser administrado sem relação com as refeições, em qualquer horário do dia.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção:* 34%.
- *Pico de efeito*: 4 semanas.
- *Pico plasmático:* 1-1,5 h.
- *Biodisponibilidade:* 17%.
- *Biotransformação*: intenso metabolismo hepático de primeira passagem.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: 50%.
- *Meia-vida*: ~2-3 h.
- *Eliminação*: fezes (70%) e urina (< 20%, 8% inalterada).

Ajuste para função hepática e renal. Usar dose inicial de 10 mg/dia na IH e na IR.
Efeitos adversos. Cefaleia, constipação, diarreia; raramente elevação das transaminases, rabdomiólise, miopatia.
Interações. O risco de rabdomiólise é aumentado com o uso concomitante de ciclosporina, fibratos, antibióticos macrolídeos, antifúngicos azólicos, inibidores da protease. Não é metabolizada pelo via do citocromo P-450 3A4, portanto há menor risco de interação com eritromicina e cetoconazol. Não há interação com digoxina.
Gestação e lactação. Categoria de risco X na gestação. Contraindicada na lactação.

Comentários

- Elevação da TGP superior a três vezes o normal e elevação da CPK superior a dez vezes o valor inicial indicam a necessidade de interrupção do tratamento. A monitoração das enzimas hepáticas e da CPK deve ser realizada a cada três meses durante o primeiro ano de tratamento.
- Alguns estudos sugerem que há um maior aumento dos níveis de HDL-C com esta estatina quando comparada com as outras.
- É a estatina excretada na urina em maior quantidade.
- É a estatina com que se tem mais experiência em relação à segurança de uso em pacientes transplantados em uso de imunossupressores.

Rosuvastatina

Nomes comerciais. Crestor®, Vivacor®.
Apresentações. Cp de 10 e 20 mg; cpr revestidos de 40 mg (Crestor®).
Usos. Dislipidemia (hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia isolada), prevenções primária e secundária da cardiopatia isquêmica.
Contraindicações. Doença hepática ativa, elevação persistente das transaminases séricas, gestação e lactação.
Posologia. Dose inicial: 10 mg. Ajustar a dose, em intervalos de 2-4 semanas, até atingir os níveis-alvo para os lipídeos séricos. Dose máxima de 40 mg diários.
Modo de administração. VO. Pode ser administrada com ou sem alimentos, em qualquer horário do dia.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Início de ação:* 1 semana.
- *Pico plasmático:* 3-5 h.
- *Biodisponibilidade:* 20%. Sofre metabolismo de primeira passagem.
- *Biotransformação*: metabolismo hepático, formando metabólitos ativos.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: 88%.
- *Meia-vida*: 19 h.
- *Eliminação*: fezes (90%), primariamente como droga inalterada.

Ajuste para função hepática e renal. Uso contraindicado na IH. DCE < 30 mL/min: dose inicial de 5 mg/dia; dose de manutenção: 10 mg/dia.
Efeitos adversos. Cefaleia, hipertensão arterial sistêmica (HAS), edema periférico, dor torácica, insônia, depressão, tontura, faringite, constipação, mialgia, tosse, bronquite.
Interações. O risco de rabdomiólise é aumentado com o uso concomitante de ciclosporina, amiodarona, fibratos, niacina, verapamil, antibióticos macrolídeos,

antifúngicos azólicos, inibidores da protease e inibidores da bomba de prótons. Os níveis de digoxina podem se elevar. Colestiramina e uso de antiácidos podem reduzir a taxa de absorção. Risco aumentado para interação com varfarina. É contraindicada em uso concomitante com genfibrozila.

Gestação e lactação. Categoria de risco X na gestação. Contraindicada na lactação.

Comentários

- Elevação da TGP superior a três vezes o normal e elevação da CPK superior a dez vezes o valor inicial indicam a necessidade de interrupção do tratamento. A monitoração das enzimas hepáticas e da CPK deve ser realizada a cada três meses durante o primeiro ano de tratamento.
- A rosuvastatina foi a última estatina lançada no mercado brasileiro.

Sinvastatina

Genérico. Sinvastatina.
Apresentações. Cpr revestidos ou cps de 5, 10, 20, 40 e 80 mg.
Farmácia popular. Sinvastatina.
Apresentação. Cpr de 20 mg.
Nomes comerciais. Androlip®, Clinfar®, Lipotex®, Sinvalip®, Sinvascor®, Sinvastacor®, Sinvastamed®, Sinvastatin®, Sinvaz®, Vaslip®, Vastatil®, Zocor®.
Apresentações. Cpr de 5, 10, 20, 40 e 80 mg.
Usos. Dislipidemia, prevenções primária e secundária da cardiopatia isquêmica.
Contraindicações. Doença hepática ativa, elevação persistente das transaminases séricas, gestação e lactação. É contraindicado o uso concomitante com antirretrovirais inibidores da protease, cetoconazol, eritromicina e genfibrozila.

Posologia

- Dose inicial: 20-40 mg. Ajustar a dose, em intervalos de 4-8 semanas, até atingir os níveis-alvo para os lipídeos séricos. Dose máxima de 80 mg diários.

Em caso de uso concomitante com os seguintes fármacos, ajustar a dose:

- Danazol ou ciclosporina: iniciar com 5 mg/dia; manutenção de 10 mg/dia de sinvastatina.
- Amiodarona ou verapamil: não exceder 20 mg/dia de sinvastatina.

Modo de administração. VO, com ou sem alimentos, à noite.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Início de ação:* > 3 dias.
- *Absorção:* 85%.
- *Pico plasmático:* 1,3-2,4 h.
- *Pico de ação*: 2 semanas.

TABELA 21.2
Quadro comparativo entre as estatinas (por ordem de potência)

	Dose inicial (mg/dia)	Dose máxima (mg/dia)	Δ LDL-C (dose mín. / máx.)	Δ HDL-C (dose máxima)	Ajuste função renal mg/dia (DCE < 30)
Fluvastatina	20-40	80	↓ 21-33%	↑ 5,6%	--
Pravastatina	40	80	↓ 24-33%	↑ 13%	10
Lovastatina	20	80	↓ 21-40%	↑ 9,5%	20
Sinvastatina	20-40	80	↓ 32-42%	↑ 8%	5
Atorvastatina	10	80	↓ 37-55%	↑ 5%	--
Rosuvastatina	10	40	↓ 43-58%	↑ 10%	5

- *Biodisponibilidade:* < 5%.
- *Biotransformação*: intenso metabolismo hepático de primeira passagem.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: ~95%.
- *Meia-vida*: desconhecida.
- *Eliminação*: fezes (60%) e urina (13%).

Ajuste para função hepática e renal. Contraindicada na IH. Na IR, com DCE < 10 mL/min, usar 5 mg/dia.

Efeitos adversos. Cefaleia, constipação, diarreia; raramente elevação das transaminases, rabdomiólise, miopatia.

Interações. O risco de rabdomiólise é aumentado com o uso concomitante de ciclosporina, danazol, amiodarona, fibratos, niacina, sildenafil, diltiazem, verapamil, antibióticos macrolídeos, antifúngicos azólicos, inibidores da protease e inibidores da bomba de prótons. Pode ocorrer um pequeno aumento nos níveis séricos de digoxina. Colestiramina pode reduzir a taxa de absorção.

Gestação e lactação. Categoria de risco X na gestação. Contraindicada na lactação.

Comentários

- Elevação da TGP superior a três vezes o normal e elevação da CPK superior a dez vezes o valor inicial indicam a necessidade de interrupção do tratamento. A monitoração das enzimas hepáticas e da CPK deve ser realizada a cada três meses durante o primeiro ano de tratamento.
- Apresenta a vantagem de ter baixo custo.

FIBRATOS

O mecanismo de ação dos fibratos não está esclarecido por completo, mas alguns estudos mostram que eles se ligam aos receptores nucleares do PPAR-alfa, que regulam a transcrição gênica de enzimas envolvidas na oxidação de ácidos graxos, na síntese de lipase lipoproteica (LLP) tecidual e na síntese de apolipoproteína CII (apo-CII) – os quais, por sua vez, estão relacionados à síntese e à degradação das partículas de VLDL e à sua utilização pelos tecidos, via LLP. Podem agir, também, reduzindo os níveis de LDL-C (alguns não têm efeitos significativos sobre LDL-C ou podem até aumentar) e aumentando moderadamente os níveis de HDL-C.

Os fibratos (benzafibrato, ciprofibrato, etofibrato, fenofibrato e genfibrozila) são os fármacos de escolha no tratamento da hipertrigliceridemia acentuada (> 500 mg/dL). São a primeira linha para reduzir risco de pancreatite em pacientes com níveis de triglicerídeos muito elevados e podem ser úteis em elevações mais modestas de triglicerídeos e/ou quando o problema inicial é um HDL-C baixo. O efeito dos fibratos na redução de eventos cardiovasculares é bem menos claro do que o das estatinas. O aumento da creatinina pode ocorrer, mas sem representar dano renal. Esses fármacos, pelo risco aumentado de rabdomiólise quando em associação, não são normalmente associados às estatinas. Existe uma interação importante com anticoagulantes orais, portanto as doses de varfarina devem ser reduzidas.

Para uso isolado em pacientes com HDL < 40 mg/dL, a genfibrozila é o fibrato com maiores evidências de benefício, mas seu uso associado a estatinas é contraindicado de forma absoluta. No caso de associação com estatina, outros fibratos devem ser utilizados, e o paciente, monitorado cuidadosamente. Ainda não há evidências de que a associação de fibratos com estatinas resulte em maior redução de eventos cardiovasculares.

A seguir serão apresentados, em ordem alfabética, os fibratos disponíveis atualmente no mercado brasileiro (não estão nem em ordem de evidências dispo-

níveis nem em ordem de potência redutora de triglicerídeos) (Tab. 21.3).

Bezafibrato

Genérico. Bezafibrato.
Apresentações. Cpr revestidos ou drg de 200 mg.
Nomes comerciais e apresentações. Cedur® (cpr de 200 mg), Cedur retard® (cpr de desintegração lenta com 400 mg).
Usos. Hipertrigliceridemia, prevenção primária de doença cardiovascular.
Contraindicações. Disfunção hepática ou renal, afecção da vesícula biliar, com ou sem colelitíase, inibidores da monoaminoxidase (MAO), gestação e lactação.
Posologia. 400 mg (cpr de desintegração lenta), VO, a cada 24 h; ou 200 mg, VO, 2-3x/dia.
Modo de administração. VO, junto ou após as principais refeições. Não mastigar ou partir os comprimidos.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção:* é rápida e adequada (> 90%) quando administrada com as refeições.
- *Pico plasmático:* 1-2 h (comprimido de liberação imediata); 3-4 h (comprimido revestido).
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: 94-96%.
- *Meia-vida*: 1-2 h.
- *Eliminação*: urina (95%) e fezes (pequenas quantidades).

Ajuste para função hepática e renal. Contraindicado na IH. Na IR, ajustar conforme – DCE 60-40 mL/min: 200 mg, 2x/dia; DCE 40-15 mL/min: 200 mg, 1x/dia ou a cada 2 dias; DCE < 15 mL/min: 200 mg, a cada 3 dias.
Efeitos adversos. Perda do apetite, plenitude gástrica, náuseas, cefaleia, tontura, urticária, prurido, dores musculares, alopecia, perda de libido, rabdomiólise (raramente). Os níveis de glicemia tendem a baixar.
Interações. Potencializa a ação dos anticoagulantes cumarínicos, das sulfonilureias e da insulina. A administração concomitante de estatinas e fibratos deve ser evitada devido ao risco aumentado de miólise e IR. A colestiramina diminui a absorção dos fibratos.
Gestação e lactação. Uso contraindicado na gestação e na lactação.

Comentários

- A função hepática deve ser monitorada a cada 12 semanas.

Ciprofibrato

Nomes comerciais. Ciprolip®, Lipless®, Oroxadin®.
Apresentação. Cpr de 100 mg.
Usos. Hipertrigliceridemia, prevenção primária de doença cardiovascular.
Contraindicações. IH e IR graves.
Posologia. 100 mg, VO, a cada 24 h.
Modo de administração. VO. Administrá-lo junto à refeição principal.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção:* é rápida e adequada (> 90%) quando administrado junto às refeições.
- *Pico plasmático:* 1-4 h.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: > 95%.
- *Meia-vida*: 1-2 h.
- *Eliminação*: urina (95%) e fezes (pequenas quantidades).

Ajuste para função hepática e renal. Contraindicado na IH. IR moderada: 100 mg em dias alternados; IR grave: não usar.
Efeitos adversos. Cefaleia, vertigem, náuseas, vômitos, dispepsia, diarreia; podem ocorrer reações cutâneas, como erupção, prurido e urticária; mialgia, rabdomiólise.
Interações. A administração concomitante de estatinas e fibratos deve ser evitada

devido ao risco aumentado de miólise e IR. A colestiramina diminui a absorção dos fibratos. O ciprofibrato pode potencializar o efeito da varfarina.
Gestação e lactação. Uso contraindicado nessas situações.

Comentários

- A função hepática deve ser monitorada a cada 12 semanas.

Etofibrato

Nome comercial. Tricerol®.
Apresentação. Cps de liberação lenta com 500 mg.
Usos. Hipertrigliceridemia, prevenção primária de doença cardiovascular.
Contraindicação. Doença renal grave.
Posologia. 500-1.000 mg/dia.
Modo de administração. VO, de preferência após o jantar.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção:* é rápida e adequada (> 90%) quando administrada com as refeições.
- *Pico plasmático:* 1-4 h.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: > 95%.
- *Meia-vida*: 1-2 h.
- *Eliminação*: urina (60-90%) e fezes (pequenas quantidades).

Ajuste para função hepática e renal. Informação não disponível na literatura consultada para a função hepática. Não usar na IR grave.
Efeitos adversos. Perda do apetite, plenitude gástrica, náuseas, cefaleia, tontura, urticária, prurido, dores musculares, rabdomiólise (raramente).
Interações. A administração concomitante de estatinas e fibratos deve ser evitada devido ao risco aumentado de rabdomiólise e IR. A colestiramina diminui a absorção dos fibratos. O etofibrato pode potencializar o efeito da varfarina.
Gestação e lactação. Não usar.

Comentários

- A função hepática deve ser monitorada a cada 12 semanas.

Fenofibrato

Nomes comerciais e apresentações. Lipanon® (cps retard de 250 mg), Lipidil® (cps de 200 mg).
Usos. Hipertrigliceridemia, prevenção primária de doença cardiovascular.
Contraindicações. IR e IH graves, afecção da vesícula biliar.
Posologia. 200-250 mg, VO, a cada 24 h.
Modo de administração. VO, com as refeições.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção:* é rápida e adequada (> 90%) quando administrada junto com às refeições.
- *Pico plasmático:* 1-4 h.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: > 95%.
- *Meia-vida*: 20 h.
- *Eliminação*: urina (60-90%) e fezes (pequenas quantidades).

Ajuste para função hepática e renal. Contraindicado na IH. Não usar na IR com DCE < 50 mL/min.
Efeitos adversos. É geralmente bem tolerado. Podem ocorrer cefaleia, insônia, fadiga, tontura, constipação, diarreia, dispepsia, náuseas, elevação das transaminases.
Interações. Potencializa a ação dos anticoagulantes cumarínicos, das sulfonilureias e da insulina. A administração concomitante de vastatinas e fibratos deve ser evitada em função do risco aumentado de miólise e IR. O uso concomitante com ciclosporina pode causar dano renal com diminuição da excreção de fenofibratos. A colestiramina diminui a absorção dos fibratos.

Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação. Não recomendado na lactação.

Comentários

- A função hepática deve ser monitorada a cada 12 semanas.
- Tem efeitos na redução do ácido úrico e da glicemia, podendo ser o agente de escolha na presença das comorbidades associadas a essas condições.
- É o fibrato mais eficaz contra hipertrigliceridemia severa.

Genfibrozila

Genérico. Genfibrozila.
Apresentações. Cpr revestidos ou cps de 600 e 900 mg.
Nome comercial. Lopid®.
Apresentações. Cpr revestidos de 600 e 900 mg.
Usos. Hipertrigliceridemia, prevenção primária de doença cardiovascular.
Contraindicações. Disfunções hepática e renal graves, afecção da vesícula biliar, lactação.
Posologia. Dose de 1.200 mg, VO, divididos em duas tomadas diárias.
Modo de administração. VO. Deve ser ingerida de estômago vazio, 30 minutos antes do café da manhã e do jantar.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Início de ação:* muitos dias.
- *Pico plasmático:* 1-2 h.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: 99%.
- *Meia-vida*: 1,4 h.
- *Biotransformação*: metabolismo hepático, com a formação de metabólitos inativos. Apresenta circulação êntero-hepática.
- *Eliminação*: urina (70%) e fezes (pequenas quantidades).

Ajuste para função hepática e renal. É contraindicada na IR e IH graves.
Efeitos adversos. Dor abdominal, dispepsia, diarreia, náuseas. Eczema de hipersensibilidade, eosinofilia, dor muscular, visão borrada, leucopenia, anemia, aumento das transaminases, aumento da glicemia e incidência de cálculos biliares são raros.
Interações. A administração concomitante de estatinas e genfibrozila é contraindicada em função do risco aumentado de rabdomiólise e IR maior do que com os outros fibratos. A colestiramina diminui a absorção dos fibratos. A genfibrozila pode potencializar o efeito da varfarina e das sulfonilureias. Os níveis de ciclosporina podem ser reduzidos.
Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação. Contraindicada na lactação.

Comentários

- A função hepática deve ser monitorada a cada 12 semanas.
- A excreção de genfibrozila é menos comprometida na IR comparada aos outros fibratos.

TABELA 21.3
Dose e impacto nos níveis de HDL-C e triglicerídeos dos fibratos

	Dose (mg/dia)	Δ HDL-C	Δ Triglicerídeos
Bezafibrato	400 a 600	↑ 5 a 30%	↓ 15 a 55%
Ciprofibrato	100	↑ 5 a 30%	↓ 15 a 45%
Etofibrato	500	↑ 5 a 20%	↓ 10 a 30%
Fenofibrato	250	↑ 5 a 30%	↓ 10 a 30%
Genfibrozila	600 a 1.200	↑ 5 a 30%	↓ 20 a 60%

ÁCIDO NICOTÍNICO

O ácido nicotínico age de várias maneiras no metabolismo lipoproteico. Ele inibe a lipólise no tecido adiposo; reduz a síntese de triglicerídeos no fígado; aumenta a atividade da LLP. Esse composto é o fármaco disponível que mais aumenta os níveis séricos de HDL-C; também reduz significativamente os níveis de Lp(a), além de reduzir os níveis de triglicerídeos e de LDL-C.

É um dos fármacos mais antigos usados para o tratamento da dislipidemia. É recomendado para a tríade lipídica (HDL-C baixo e LDL-C e triglicerídeos altos).

Além dos seus benefícios na melhora do perfil de risco cardiovascular das lipoproteínas plasmáticas, há evidências de redução de eventos cardiovasculares e de progressão da aterosclerose, embora essas evidências não sejam robustas como para as estatinas. Caracteristicamente, um percentual significativo dos pacientes pode apresentar *flush* facial, o que limita seu uso em um percentual razoável de pacientes. Hepatotoxicidade também pode ser um aspecto importante, mas sua incidência parece ser bastante menor com as formulações de liberação intermediária atualmente disponíveis no mercado.

Tendo-se o cuidado de iniciar com doses baixas, orientando bem o paciente a não se assustar com o eventual *flush* facial e aumentando a dosagem lentamente a cada quatro semanas, o ácido nicotínico é uma excelente opção para os pacientes com hipertrigliceridemia moderada (< 500 mg/dL) e com HDL-C baixo. Pode ser associado à estatina. Se usado 30 a 60 minutos após a ingestão de ácido acetilsalicílico, a incidência de *flush* facial diminui.

Ácido nicotínico

Nomes comerciais e apresentações. Acinic® (cpr de 500 e 750 mg), Metri® (cpr de 250, 500, 750 e 1.000 mg), ambos com formulações de liberação intermediária.

Usos. Hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia.

Contraindicações. IH significativa ou não explicada, úlcera péptica ativa ou sangramento arterial.

Posologia para a formulação de liberação intermediária. Dose inicial: 500 mg, VO, 1x/dia, à noite. Aumentar gradualmente as doses (500 mg a cada 4 semanas) até que o efeito desejado seja alcançado ou que efeitos adversos ocorram. A dose máxima para as formulações de liberação intermediária é de 2.000 mg. Dose de manutenção: 1.000-2.000 mg/dia, VO, em dose única diária. A dose máxima de 4.000-6.000 mg/dia é reservada para as formulações de liberação rápida, mais potentes, mas com muito mais incidência de *flush* facial e que não estão disponíveis em nosso meio.

Modo de administração. VO. Utilizar de preferência 1x/dia, à noite e após refeição para evitar desconforto gastrintestinal.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção:* intermediária pela formulação galênica.
- *Biodisponibilidade:* 70-90%.
- *Biotransformação*: metabolismo hepático de primeira passagem.
- *Meia-vida*: 45 min.
- *Eliminação*: urina (60-88%).

Ajuste para função hepática e renal. Não usar na IH significativa. Usar com cautela na IR.

Efeitos adversos. A reação mais comum é o *flush* (pele vermelha, sensação de calor e coceira), que ocorre menos com as formulações de liberação intermediária, podendo ser acompanhado de tonturas, palpitação, dispneia, sudorese, calafrios e/ou inchaço. Outros efeitos adversos possíveis são cefaleia, dor abdominal,

dispepsia, diarreia, náuseas, elevação das transaminases, hiperglicemia, vômitos, rinite e exantema, principalmente em doses mais elevadas. Aumenta os níveis de ácido úrico e pode ocasionar crises de gota. O uso de ácido acetilsalicílico, 325 mg, 30 min antes do ácido nicotínico, reduz o *flush*.

Interações. Pode ocorrer rabdomiólise quando associado às estatinas. Liga-se à colestiramina; manter um intervalo de 4-6 h entre a administração dessas duas substâncias. Bebidas alcoólicas podem potencializar os efeitos adversos do ácido nicotínico. O ácido nicotínico pode potencializar o efeito anti-hipertensivo de fármacos vasoativos.

Gestação e lactação. Categoria de risco A/C na gestação. É secretado no leite materno, não usar na lactação.

Comentários

- Evitar bebidas alcoólicas durante o tratamento.
- Os pacientes devem ter monitorados os níveis séricos de aspartato aminotransferase (TGO) e TGP antes do início do tratamento, a cada 6-12 semanas durante o primeiro ano, e a cada seis meses a partir do segundo ano. Elevação persistente superior a níveis três ou mais vezes o limite máximo de normalidade ou associada a sintomas de náusea, febre e mal-estar indicam necessidade de suspensão do tratamento.
- Pacientes em uso concomitante de ácido nicotínico e estatina devem ter os níveis séricos de CPK e potássio monitorados periodicamente, e aqueles com uso concomitante de anticoagulante devem ser monitorados periodicamente por meio do tempo de protrombina (TP) e da contagem de plaquetas.
- Usar com cautela em pacientes com DM, gota, angina instável, fase aguda do IAM ou naqueles que se submeterão à cirurgia.

RESINAS SEQUESTRADORAS DE ÁCIDO BILIAR

As resinas ou os sequestradores de ácido biliar – por exemplo, a colestiramina – são os hipolipemiantes mais antigos. Não são absorvidas devido ao seu grande peso molecular; ligam-se aos ácidos biliares impedindo que eles sejam reabsorvidos, rompendo a circulação êntero-hepática dos compostos derivados do colesterol e determinando a sua excreção nas fezes. O HDL-C e os triglicerídeos podem aumentar discretamente.

Colestiramina

Nome comercial. Questran light®.

Apresentação. Envelope-pó com 4 g.

Uso. Hipercolesterolemia.

Contraindicações. Obstrução biliar. Deve ser usada com cautela em pacientes com hipertrigliceridemia.

Posologia. Dose inicial de 4 g, VO, 1x/dia. Dose máxima de 36 g diários, divididos em 2 ou 3 vezes.

Modo de administração. VO. Sem informação sobre a ingestão dos comprimidos com os alimentos.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção:* não é absorvida.
- *Eliminação*: fezes, como complexos insolúveis com os ácidos biliares.

Ajuste para função hepática e renal. Informação não disponível na literatura consultada para a função hepática. Não é necessário ajuste na IR.

Efeitos adversos. Distensão abdominal por gases, eructação, pirose, constipação, náuseas e diarreia.

Interações. Pode diminuir a absorção de diuréticos tiazídicos, hormônios da tireoide, digitálicos, ferro, fenilbutazona, alguns antibióticos, barbitúricos e varfarina. Há recomendação genérica de administrar quaisquer fármacos 1 h antes ou 4 h após a ingestão de colestiramina. Absorção prejudicada de vitamina K pode

levar a sangramento e sensibilização à varfarina.

Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação. Indefinida na lactação.

Comentários

- É o único fármaco hipolipemiante correntemente recomendado para crianças e adolescentes de 11-20 anos de idade, embora novos dados tenham documentado a segurança das estatinas para a terapia nessa faixa de idade.

EZETIMIBA

O ezetimiba é o primeiro agente de uma nova classe farmacológica: age inibindo a absorção de colesterol sem afetar o metabolismo biliar e, por isso, sem os efeitos adversos consequentes na absorção de vitaminas e fármacos lipossolúveis. Reduz o LDL-C em aproximadamente 12-18% (com ou sem estatina) e, moderadamente, os triglicerídeos; além disso, aumenta discretamente o HDL-C.

O ezetimiba não leva a efeitos adversos significativos do trato gastrintestinal ao contrário das resinas sequestradoras de ácido biliar. Também não apresenta interações significativas com as estatinas, como os fibratos, sendo inclusive associado frequentemente com essa classe. Como monoterapia, o ezetimiba reduz aproximadamente em 12% o LDL-C. Não há risco adicional de miopatia ou rabdomiólise com ele. Devido à ausência de evidências clínicas, seu uso estaria reservado para pacientes verdadeiramente intolerantes às estatinas ou em casos nos quais o uso isolado de estatinas, em doses toleráveis pelo paciente, não consegue atingir as metas de redução de colesterol.

Ezetimiba

Nomes comerciais. Ezetrol®, Zetia®, Vytorin (associado com 10, 20, 40 ou 80 mg de sinvastatina) e Zetsim® (associado com 10, 20, 40 ou 80 mg de sinvastatina).

Apresentação. Cpr de 10 mg.

Uso. Hipercolesterolemia.

Contraindicações. Uso combinado com estatinas em pacientes com doença hepática ativa ou elevações persistentes inexplicadas de transaminases séricas.

Posologia. 10 mg, VO, 1x/dia.

Modo de administração. VO, pode ser administrado sem relação com as refeições. Pode ser administrado com estatinas. Administrar 2 horas antes ou 4 horas após a administração de resinas sequestradoras de ácido biliar.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Pico plasmático:* 4-12 h.
- *Biodisponibilidade:* variável.
- *Biotransformação*: metabolismo hepático e intestinal, formando metabólitos ativos.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: 99,7%.
- *Meia-vida*: 22 h.
- *Eliminação*: fezes (78%; 69% inalterada) e urina (11%).

Ajuste para função hepática e renal. Não é necessário fazer ajustes para função renal e insuficiência hepática leve.

Efeitos adversos. Cefaleia, dor abdominal, diarreia, náuseas, fadiga, aumento das transaminases, mialgia.

Interações. Os fibratos podem aumentar a excreção biliar de ezetimiba, levando à colelitíase.

Gestação e lactação. Categoria de risco C na gravidez. Usar com cautela na lactação.

Comentários

- Frequentemente é associado a uma estatina, apresentando efeito aditivo na redução do colesterol.
- Não é recomendado para crianças menores de 10 anos.

- Ainda não se dispõe de dados sobre seu efeito na redução de eventos cardiovasculares, e, apesar de seu efeito benéfico no perfil lipídico, estudo em pacientes com hipercolesterolemia familiar não conseguiu demonstrar benefício na redução da progressão da aterosclerose em relação ao uso de estatina isolada.

REFERÊNCIAS

Bradford RH, Shear CL, Chremos NA, Dujovne C, Downton M, Franklin FA, et al. Expanded clinical evaluation of lovastatin (EXCEL) study results. Arch Intern Med. 1991;151(1):43-9.

Consulta Remédios [Internet]. Mato Grosso, c200-2009 [capturado 2009 Oct 20]. Disponível em: http://www.consultaremedios.com.br/

Davidson MH, Armani A, McKenney JM, Jacobson TA. Safety considerations with fibrate therapy. Am J Cardiol. 2007;99(6A):3C-18C.

Frick MH, Elo O, Haapa K, Heinsalmi P, Helo P, Huttunen JK, et al. The helsinki heart study: primary prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidaemia: safety of treatment, changes in risk factors and incidence of coronary heart disease. N Engl J Med. 1987;317(20):1237-45.

Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. Circulation. 2004;110(2):227-39.

Guyton JR, Bays HE. Safety considerations with niacin therapy. Am J Cardiol. 2007;99(6A):22C-31C.

Guyton JR. Benefit versus risk in statin treatment. Am J Cardiol. 2006;97(8A):95C-7C.

Jacobson TA, Armani A, McKenney, Guyton JR. Safety considerations with gastrointestinally active lipid-lowering drugs. Am J Cardiol. 2007;99(6A):47C-55C.

Lacy CF, Armstrong LL, Goldman MP, Lance LL. Drug information handbook international. 17th ed. Ohio: Lexi-Comp; 2008-2009.

Opie LH, Gersh BJ. Lipid-lowering and antiatherosclerotic drugs. In: Opie LH, Gersh BJ, eds. Drugs for the Heart. Philadelphia: Elsevier; 2005. p. 329-348.

Rosito GA, Kuchenbecker R, Berwanger O, Barros E. (Org.). Terapêutica cardiovascular: das evidências para a prática clínica. Porto Alegre: Artmed; 2007.

Sacks F, Pfeffer M, Moye L. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. N Engl J Med. 1996;335(14):1001-9.

Scandinavian Sinvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary artery disease. Lancet. 1994;344(8934):1383-9.

Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. N Engl J Med. 1995;333(20):1301-7.

Sposito AC, Caramelli B, Fonseca FA, Bertolami MC, Afiune Neto A, Souza AD, et al. [IV Brazilian Guideline for Dyslipidemia and Atherosclerosis prevention: Department of Atherosclerosis of Brazilian Society of Cardiology]. Arq Bras Cardiol. 2007;88 Suppl 1:2-19.

Wierzbicki AS. Ezetimiba: guest comentaries. Am J Cardiovasc Drugs. 2003;3(1):77-8.

22 CORTICOSTEROIDES SISTÊMICOS

Sandra Silveiro
Jordana de Fraga Guimarães
Ariana Aguiar Soares

As maiores diferenças entre os corticosteroides sistêmicos estão relacionadas à sua duração de ação e à sua relativa potência glicocorticoide (anti--inflamatória) e mineralocorticoide. Em relação à duração, são classificados como de ação curta, intermediária e longa, de acordo com a duração da supressão sobre o hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) após dose única do equivalente à atividade anti-inflamatória de 50 mg de prednisona (Tab. 22.1). A meia-vida (T ½) circulante da droga praticamente não se correlaciona com a sua potência nem com a sua duração de ação, o que é coerente com o mecanismo de ação do glicocorticoide (GC). A droga se liga com um receptor proteico intracelular específico, e esse complexo modifica o processo de transcrição do RNA, alterando a taxa de síntese de proteínas específicas. Neste capítulo, serão abordados apenas os corticosteroides de uso sistêmico.

O uso de GCs como agentes anti-inflamatórios e imunossupressores representa uma aplicação farmacológica dos efeitos fisiológicos da substância. Os GCs inibem a síntese de quase todas as citocinas e moléculas de superfície, especialmente por meio da redução da atividade do NF-κβ (*nuclear factor*), suprimindo, dessa forma, a resposta imune. Além disso, um dos seus efeitos anti-inflamatórios mais importantes é a capacidade de inibir o recrutamento de neutrófilos e monócitos ao sítio inflamatório. Outro efeito dos GCs é a redução da dilatação da microvasculatura e a permeabilidade inerente, reduzindo o edema e a migração de leucócitos ao processo inflamatório. A atividade bactericida de monócitos é reduzida. No entanto, embora o tráfico de neutrófilos seja reduzido por GCs, as suas ações sobre a função neutrofílica são contraditórias. O medicamento possui também propriedades de inibição da síntese de prostaglandinas e leucotrienos por impedir a liberação de ácido araquidônico dos fosfolipídeos.

INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS

As indicações clínicas para o uso de corticosteroides são várias (Quadro 22.1). Devido ao número e à severidade dos potenciais efeitos adversos (Quadro 22.2), a decisão de instituir a terapia com corticosteroides deve incluir uma cuidadosa avaliação dos riscos e benefícios para cada paciente. Sempre que possível, deve ser utilizada a menor dose possível pelo período mais curto

TABELA 22.1
Propriedades farmacológicas e potência biológica relativa dos corticosteroides de acordo com a duração de ação

Duração de ação	T ½ circulante	Atividade anti-inflamatória	Atividade mineralocorticoide	Dose equivalente de glicocorticoide (mg)
Curta duração				
Cortisol (hidrocortisona)	80-115 min	1,0	1,0	20,0
Prednisona	3,4-3,8 h	4,0		5,0
Prednisolona	2,1-3,5 h	4,0	0,75	5,0
Metilprednisolona	1,3-3,1 h	5,0	0,5	4,0
Ação intermediária				
Triancinolona		5,0	0	4,0
Deflazacorte				
Fludrocortisona*		10	125,0	_
Longa duração				
Betametasona		25,0		0,60
Dexametasona	1,8-4,7 h	30,0	0	0,75

* A fludrocortisona não é usada como anti-inflamatório.

de tempo. Medicações suplementares de outros grupos farmacológicos devem sempre ser empregados para minimizar a dose dos GCs.

Em pacientes com hipoalbuminemia e em idosos, é recomendado o uso de doses menores de GC para reduzir a ocorrência de efeitos adversos. Quando indicado o tratamento a longo prazo, deve ser considerado o uso do GC em dias alternados, ao passo que, para tratamentos curtos, não há benefício com esse esquema. Para uso em dias alternados, deve ser empregado um agente de curta duração (prednisona, prednisolona), em dose única diária, a cada 48 h. O uso desse esquema, sempre que permitido pela doença de base, é capaz de prevenir ou atenuar as manifestações de hipercortisolismo e produz menor supressão do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA), que apresenta resposta normal aos testes provocativos com esse esquema. No entanto, a troca abrupta de doses diárias por doses em dias alternados deve ser evitada, pois pode já haver supressão do eixo HHA e/ou recidiva da doença de base. Embora não exista uma estratégia ideal para a troca, há propostas de reduzir inicialmente para dose total para uma dose matinal diária e ir aumentando a dose progressivamente no primeiro dia do ciclo de 2 dias e reduzindo a dose no segundo dia do ciclo. Também nesse sentido de preservação do eixo, fármacos de ação intermediária devem ser administrados pela manhã em dose única, para tentar mimetizar a secreção fisiológica.

A descontinuação abrupta pode precipitar recidiva do quadro de base ou sintomas de retirada, por isso a suspensão do tratamento prolongado deve ser lenta e gradual. Os sintomas associados à retirada do GC são hipotensão postural, anorexia, náusea e vômitos, mialgia e artralgia, febre e descamação cutânea, e parecem estar relacionados ao aumento agudo das prostaglandi-

QUADRO 22.1
Indicações para o uso de corticosteroides

TERAPÊUTICAS

Endocrinológicas
Insuficiência adrenal aguda e crônica, hiperplasia adrenal congênita, tireoidite subaguda, oftalmopatia de Graves

Reumatológicas
Lúpus eritematoso sistêmico e vasculites (poliarterite nodosa, granulomatose de Wegener, arterite de células gigantes), artrite reumatoide, osteoartrite, tendinites, bursites, sarcoidose, artrite gotosa aguda, polimiosite, dermatomiosite, polimialgia reumática, lombalgia, distrofias musculares, espondiloartropatias

Renais
Síndrome nefrótica com lesões mínimas, nefropatia por IgA, glomerulonefrite membranosa, glomerulonefrite rapidamente progressiva, síndrome de Goodpasture, glomerulopatias secundárias, transplante renal

Alérgicas
Anafilaxia, doença do soro, hipersensibilidade a drogas, urticária, angioedema

Pneumológicas
Asma, doença pulmonar obstrutiva crônica, extubação de recém-nascidos, bronquiolite aguda em crianças, doenças intersticiais difusas, fibrose cística, sarcoidose

Ginecológicas
Trabalho de parto prematuro (doença da membrana hialina), ruptura prematura de placenta

Infecciosas
Pneumocistose no paciente com HIV com hipoxemia moderada a grave, meningite por *Haemophilus influenzae* tipo b, choque séptico, febre reumática

Dermatológicas
Pênfigo, dermatite atópica, alopecia *areata*, líquen, psoríase

Gastrenterológicas
Doença de Crohn, retocolite ulcerativa, hepatite autoimune, hepatite crônica ativa, transplante hepático

Hematológicas
Leucemia linfocítica aguda e linfomas, trombocitopenia, anemia hemolítica, anemia perniciosa, púrpura trombocitopênica autoimune, mieloma múltiplo

Neurológicas
Edema cerebral, lesão medular aguda, trauma craniencefálico, paralisia de Bell, esclerose múltipla, miastenia grave

Outras
Transplante de órgãos, dores oncológicas, cirurgias de grande e médio porte em pacientes com possível supressão adrenal, náuseas e vômitos pós-quimioterapia

DIAGNÓSTICAS

Síndrome de Cushing
Administrar 1 mg (2 cps de 0,5 mg) de dexametasona VO (em crianças, 0,3 mg/m^2) às 23 h e colher sangue para dosar cortisol sérico às 7 h da manhã seguinte. O resultado normal é de supressão do eixo, com cortisol sérico < 1,8 µg/dL.

nas após suspensão do GC. Quanto à ocorrência de supressão adrenal, há significativa variação entre os pacientes com respeito ao grau e à duração da supressão (Tab. 22.2). Muitos recuperam a função adrenal após semanas a meses; entretanto, em alguns indivíduos, pode levar um ano ou mais. As do-

QUADRO 22.2
Reações adversas relacionadas aos corticosteroides

Oftálmicas
- Catarata
- Coriorretinopatia
- Glaucoma
- Exoftalmopatia

Cardiovasculares
- Hipertensão arterial
- Doença cardiovascular
- Precipitação de insuficiência cardíaca congestiva
- Edema
- Ruptura miocárdica pós-infarto

Gastrintestinais
- Aumento do apetite
- Úlcera péptica, gastrite
- Ruptura de vísceras
- Esteatose hepática

Endócrino-Metabólicas
- Síndrome de Cushing
- Deposição de gordura central e giba, esteatose hepática
- Acne, hirsutismo, disfunção erétil e menstrual
- Diminuição da fertilidade
- Supressão do crescimento
- Hiperglicemia
- Retenção de sódio, alcalose hipocalêmica
- Insuficiência adrenal secundária (supressão do eixo HHA)
- Catabolismo proteico

Musculoesqueléticas
- Miopatia
- Osteoporose
- Necrose avascular da cabeça do fêmur, do úmero e de outros ossos

Neuropsiquiátricas
- Convulsões
- Hipertensão intracraniana benigna
- Alterações de humor (depressão, mania)
- Psicose
- Vertigem
- Insônia
- Perda de memória

Dermatológicas
- Acne
- Alopecia
- Eritema facial
- Estrias violáceas
- Hipertricose
- Petéquias e equimoses
- Dificuldade de cicatrização

Imunológicas e infecciosas
- Suscetibilidade a infecções
- Mascaramento de infecções agudas
- Neutrofilia, monocitopenia, linfocitopenia
- Interferência em resultados de testes cutâneos
- Reação anafilactoide

HHA, hipotálamo-hipófise-adrenal.

ses indicadas para manejo perioperatório de pacientes em uso crônico de GC estão apresentadas na Tabela 22.3.

Apesar de haver a possibilidade de reposição hormonal com GC em pacientes que tenham insuficiência adrenal primária ou secundária como doença de base, a mortalidade desses pacientes ainda é maior do que a da população em geral, sofrendo de pior qualidade de vida, prejuízo da saúde do osso e aumento de risco cardiovascular. Isso se deve ao fato de que ainda não é disponível um tratamento que se iguale à produção fisiológica do cortisol, que é da ordem de 10 mg/dia, com nadir em torno da meia-noite e com níveis crescentes a partir das 2-3 h da madrugada e pico ao acordar pela manhã. A hidrocortisona via oral em 3 doses seria o tratamento preferido, mas, como ela não está disponível em vários países, a prednisona e dexametasona acabam sendo as mais usadas. Estudos preliminares avaliam que o desenvolvimento de agentes orais com formulação de liberação modificada poderá ser uma forma de mimetizar o ritmo de produção endógena dos GCs.

EFEITOS ADVERSOS

Os efeitos adversos dos GCs são multissistêmicos e dependentes da dose e do tempo de uso da medicação. Para minimizá-los, o uso em dias alternados (como já foi comentado) tem se mostrado eficaz. Pacientes mais suscetíveis são os que apresentam hipoalbuminemia, perda de função renal e idade avançada, merecendo especial vigilância. O Quadro 22.2 relaciona os efeitos adversos por sistema.

Algumas interações medicamentosas aumentam os níveis dos GCs, potencializando a ocorrência de eventos adversos (p. ex., cetoconazol, anticoncepcionais orais, antirretrovirais), enquanto outras reduzem seus níveis, requerendo aumentos na dosagem (fenitoína, barbitúricos, rifampicina). Essas interações serão mais detalhadas na descrição de cada droga.

PREVENÇÃO DE EFEITOS ADVERSOS

Osteoporose

Indivíduos que recebem tratamento prolongado com GC desenvolvem redução da massa óssea (máxima nos primeiros seis meses), e, em cerca de

TABELA 22.2
Avaliação da função do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA) em pacientes tratados com glicocorticoides (GC)

Supressão do eixo HHA	Esquema gradual sugerido para suspensão do GC	Testagem do eixo HHA*	Administrar dose de estresse de GC**
SEM SUPRESSÃO - Usou qualquer dose de GC por < 3 semanas - Usou GC em dias alternados	Não é necessário	Não é necessária	Não é necessário
POSSÍVEL SUPRESSÃO - Usou 5-15 mg de prednisona por > 3 semanas	Reduzir dose em 2,5 mg, a cada 3 dias, até níveis fisiológicos (5-7,5 mg/dia) e, após, reduzir 1 mg/dia de prednisona, a cada 2-4 semanas	Não é necessária (apenas se sofrer cirurgia ou trauma)	Não é necessário (apenas se sofrer cirurgia ou trauma)
PRESENÇA DE SUPRESSÃO - > 15 mg/dia de prednisona por > 3 semanas	Reduzir dose em 2,5 mg, a cada 3 dias, até níveis fisiológicos (5-7,5 mg/dia) e, após, reduzir 1 mg/dia de prednisona, a cada 2-4 semanas	Não é necessária	Obrigatório

*Teste de estímulo com ACTH: dosagem sérica de cortisol 30 e 60 minutos após injeção EV de ACTH (1 µg = 1/250 de ampola de cortrosina aquosa); resposta normal = cortisol > 20 µg/dL. O teste poderá ser feito após 2-3 meses de doses fisiológicas ou menores para avaliar a recuperação do eixo HHA.
** Dose de estresse = 100-150 mg/dia de hidrocortisona EV em doses divididas.

TABELA 22.3
Dose de hidrocortisona indicada para o manejo perioperatório de pacientes em uso crônico de glicocorticoide (GC)

Magnitude do estresse	Procedimento cirúrgico	Dose intraoperatória de GC
Mínimo	Ex.: herniorrafia inguinal	25 mg de hidrocortisona ou equivalente intraoperatório
Moderado	Ex.: revascularização de extremidades ou substituição de articulação	50-75 mg de hidrocortisona ou equivalente intraoperatório
Grande	Ex.: esofagogastrectomia ou *bypass* cardiopulmonar	50 mg de hidrocortisona EV, de 8/8 h, por 48-72 h

um quarto dos casos, ocorrem fraturas, também relacionadas à perda muscular ocasionada pelo GC. O osso trabecular é o mais acometido, especialmente na coluna, mas, com tratamentos prolongados, o metabolismo do osso cortical também é afetado. A patogênese envolve diminuição da absorção intestinal de cálcio e aumento de sua excreção urinária, levando a hiperparatireoidismo secundário. Além disso, o glicocorticoide promove hipogonadismo por diminuir a liberação das gonadotrofinas e andrógenos adrenais. Um efeito importante é a redução na produção e maturação dos osteoblastos, com redução da formação óssea e da síntese de colágeno. O uso de GC em dias alternados previne a perda de massa óssea em crianças; em adultos, parece diminuir essa perda mas não evitá-la.

Os pacientes devem ser avaliados para outras condições predisponentes de osteoporose (fumo, álcool, menopausa, baixo índice de massa, idade avançada, história familiar, baixo consumo de cálcio e de vitamina D). Deve ser realizada densitometria óssea da coluna antes de iniciar a administração de GC.

Todos os pacientes devem receber orientação sobre a importância da atividade física e da suplementação de cálcio (1,5 g/dia de cálcio elemento) e vitamina D (1.000 U/dia). Exercício programado e ingestão proteica adequados são básicos. Bisfosfonatos são efetivos na prevenção da perda de massa óssea. Devem ser prescritos se o escore T de densidade óssea for $\leq$ 1ou se estiverem presentes fatores de risco significativos. O alendronato foi aprovado apenas para tratamento da osteoporose induzida por GC, enquanto o risedronato foi aprovado para tratamento e para também prevenção, com redução do risco relativo de fratura de 70%. Em ensaio clínico randomizado com uso de infusão única de 5 mg de zoledronato (1x/ano), esse mostrou-se superior ao risedronato em termos de aumento de massa óssea. O uso de teriparatida (hormônio recombinante da paratireoide) foi efetivo em promover ganho de massa óssea.

Em resumo, indivíduos em uso de GC com baixo risco de fratura devem receber prescrição de exercício, cálcio, vitamina D e agente antirresortivo (bisfosfonado) até estar em uso de prednisona < 5 mg/dia. Indivíduos com osteoporose ou com risco aumentado de fraturas devem receber exercício, cálcio e

vitamina D e mais um agente antirresortivo potente ou um agente anabólico, como teriparatida.

Pneumonia por *Pneumocystis carinii*

Embora não existam estudos controlados avaliando a profilaxia de infecções em usuários de GC, alguns autores recomendam o uso de sulfametoxazol + trimetoprima, 1 dose diária, para indivíduos imunossuprimidos – por quimioterapia, transplante ou doença inflamatória – que tenham recebido 20 mg de prednisona ou mais ao dia por mais de 1 mês.

Úlcera péptica

Não é recomendada a profilaxia contra sangramento digestivo em pacientes usando apenas GC. No entanto, pacientes que estão usando o GC em combinação com aspirina ou com outros anti-inflamatórios podem requerer profilaxia.

Distúrbios do humor

O lítio tem sido utilizado com sucesso tanto para o manejo como para a profilaxia de distúrbios do humor relacionados ao corticoide. Os pacientes em risco são os que têm história familiar de depressão e alcoolismo.

Tuberculose

A terapia com GC, especialmente se diária, pode suprimir a resposta de testes cutâneos para tuberculose. Quando possível, o teste com tuberculina deve ser realizado antes de iniciar-se o tratamento com corticoides. Não deve ser realizada profilaxia de rotina com tuberculostáticos, a menos que o teste cutâneo seja positivo e acompanhado de raio X de tórax sugestivo e história familiar positiva para tuberculose.

Vacinas

O uso de vacinas com agentes vivos pode ser contraindicada em indivíduos imunossuprimidos por GC, dependendo da dose e do tempo de uso, e vacinas com agentes não vivos podem ter seu efeito diminuído pelo uso de doses altas de GC por mais de duas semanas (esperar 30 dias para realizá-las). Especificamente, a vacina pneumocóccica é imunogênica na maioria dos pacientes em terapia com GC para doenças pulmonares ou renais, embora títulos de anticorpos possam estar reduzidos. Entretanto, pacientes, logo após o transplante de medula óssea, podem não apresentar resposta adequada à vacina pneumocócica, sendo preferível, portanto, a imunização pré-transplante.

Betametasona

Genérico. Betametasona (cpr de 0,5 e 2 mg; fr elixir de 120 mL com 0,5 mg/5 mL; fr solução de 15 mL com 0,5 mg/mL [gts]), betametasona + dexclorfeniramina (xpe de 100 ou 120 mL com 0,25 mg + 2 mg/5 mL), dipropionato de betametasona + fosfato dissódico de betametasona (amp de 1 mL para susp injetável com 5 mg + 2 mg/mL).
Nomes comerciais. Beta-long®, Betaprostan®, Betnelan®, Biproslan®, Celestone®, Celestrat®, Dextamine®, Diprospan®, Diprobeta®, Diprocort®, Duoflan®.
Apresentações. Cpr de 0,5 e 2 mg; fr elixir de 120 mL com 0,5 mg/5 mL; fr solução de 15 mL com 0,5 mg/mL (gts); amp de 1 mL para solução injetável com 4 mg; amp de 1 mL de ação prolongada 5 mg de dipropionato e 2 mg de fosfato de betametasona (Betaprostan®).
Usos. Condições inflamatórias crônicas, autoimunes, alérgicas, oncológicas, dermatológicas, hematológicas; doenças osteomusculares e dos tecidos moles, artrite reumatoide, osteoartrites, colagenoses, colite ulcerativa, discrasias sanguíneas, nefrite, síndrome nefrótica.
Contraindicações. Infecções fúngicas sistêmicas.
Posologia. A dose varia conforme a indicação, a gravidade da doença e a resposta do paciente. A dose usual VO é de 2,5-5,0 mg/dia, em 2-4 doses; crianças ≤ 12 anos: dose de 0,5-7,5 mg/m²/dia, a cada 6-8 h. A dose habitual para uso intramuscular é de 0,5-9,0 mg/dia, a cada 12-24 h e, em crianças ≤ 12 anos: 0,5-7,5 mg/m²/dia, a cada 6-12 horas.
Modo de administração. Para administração oral, utiliza-se betametasona; para administração parenteral, utilizam-se as formas acetato, fosfato e dipropionato de betametasona. No uso VO, administrar com alimentos para reduzir o desconforto gastrintestinal. A formulação injetável deve ser administrada IM profunda na região glútea. Nunca administrar por via EV ou SC.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção:* é adequada a partir do trato gastrintestinal (TGI).
- *Biotransformação:* metabolismo hepático.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: 64%.
- *Meia-vida*: 6,5 h.
- *Eliminação*: urina (< 5% como droga inalterada).

Ajuste para função hepática e renal. Pode ser necessário ajuste na insuficiência hepática (IH), já que a droga é extensamente metabolizada no fígado. Não é necessário ajuste na insuficiência renal (IR).
Efeitos adversos. Consultar o Quadro 22.2.
Interações. Os barbitúricos podem diminuir o nível sérico da betametasona. Podem aumentar o nível sérico de GC: ritonavir, contraceptivos orais, antifúngicos (azólicos), bloqueadores dos canais de cálcio (não diidropiridínicos), antibióticos macrolídeos. Doses maiores de antidiabéticos orais, anti-hipertensivos e isoniazida podem ser necessários. Os antiácidos podem reduzir a sua absorção (administrar separadamente).
Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação. Os GC sistêmicos são excretados no leite materno; usar, portanto, com cautela.

Budesonida

Nome comercial. Entocort®.
Apresentação. Cps de liberação prolongada de 3 mg.
Uso. Doença de Crohn leve a moderada, envolvendo o íleo ou o cólon ascendente.
Contraindicação. Hipersensibilidade aos componentes da fórmula.
Posologia. Na doença de Crohn ativa, 9 mg, 1x/dia, até 8 semanas; tratar recorrência com novo curso de 8 semanas. Após

tratamento da fase ativa, manter com 6 mg/dia, 1 x/dia, por até 3 meses.

Modo de administração. A administração VO das cápsulas com alimentos muito gordurosos altera a velocidade de absorção, mas não altera a sua extensão. As cápsulas não devem ser mastigadas.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção:* é rápida e completa a partir do TGI.
- *Biodisponibilidade:* 10%. Sofre metabolismo de primeira passagem.
- *Biotransformação:* metabolismo hepático, formando metabólitos com pouca atividade glicocorticoide.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: 85-90%.
- *Meia-vida:* 2,3-6 h.
- *Eliminação:* urina (60%); o restante é excretado nas fezes, na forma de metabólitos.

Ajuste para função hepática e renal. Pode ser necessário reduzir a dose na IH. Sem informação na insuficiência renal (IR).

Efeitos adversos. Consultar o Quadro 22.2.

Interações. Podem aumentar o metabolismo, reduzindo o seu nível: barbitúricos, fenitoína e rifampicina. Podem aumentar o nível de budesonida: antifúngicos azólicos, macrolídeos, diclofenaco, isoniazida, nicardipina, propofol, inibidores da protease, verapamil. Doses maiores de antidiabéticos orais e anti-hipertensivos podem ser necessárias. O ritonavir e os contraceptivos orais aumentam o seu nível sérico. Os antiácidos diminuem os efeitos terapêuticos por promover adsorção, portanto devem ser administrados com intervalo de 2 horas. O uso simultâneo de fluoroquinolonas pode aumentar o risco de lesões tendinosas. O suco de uva pode dobrar a exposição sistêmica à budesonida.

Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação. É secretado no leite materno; usar, portanto, com cautela.

Deflazacorte

Genérico. Deflazacorte.

Apresentações. Cpr ou cps de 6 e 30 mg.

Nomes comerciais. Calcort®, Deflaimmun®, Deflanil®, Denacen®.

Apresentações. Comprimidos de 6, 7,5 e 30 mg; frasco de 6,5 ou 13 mL com 22,75 mg/mL.

Uso. Como anti-inflamatório em condições que respondem à terapia com corticoide.

Contraindicações. Infecção fúngica sistêmica, infecção não controlada.

Posologia

- Adultos: dose inicial de 120 mg; dose de manutenção de 6-90 mg/dia.
- Crianças: 0,25-1,5 mg/kg/dia.

Modo de administração. VO. Os alimentos podem retardar a sua absorção, mas não alteram a extensão da absorção.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Pico plasmático:* 1,3 h.
- *Biotransformação:* é uma pró-droga que é rapidamente transformada no fígado em seu metabólito ativo, 21-desacetil-deflazacorte.
- *Meia-vida:* 15 h.
- *Eliminação:* urina (68%).

Ajuste para função hepática e renal. Não é preciso ajuste nessas condições clínicas.

Efeitos adversos. Consultar o Quadro 22.2.

Interações. Podem aumentar o metabolismo, reduzindo o seu nível sérico: barbitúricos, fenitoína e rifampicina. Doses maiores de antidiabéticos orais e anti-hiperten-

sivos podem ser necessárias. O ritonavir e os contraceptivos orais aumentam o seu nível sérico.

Comentários

- Parece induzir menos osteoporose e diabete melito que os demais corticosteroides.

Dexametasona

Genérico. Dexametasona.
Apresentações. Cpr de 0,5, 0,75 e 4 mg; fr elixir com 100 ou 120 mL com 0,1 mg/mL; fr amp de 2 e 4 mg/mL de fosfato dissódico de dexametasona.
Farmácia popular. Dexametasona.
Apresentação. Tubo de 10 g com creme 0,1%.
Nomes comerciais. Adrecon®, Decadron®, Deflaren®, Dexa-citoneurin®*, Dexacobal®*, Dexa-cronobê®*, Dexaden®, Dexador®*, Dexagil®*, Dexamese®, Dexaneurin®*, Dexazona®, Metaxon®, Vitatonus dexa®*.
Apresentações. Cpr de 0,5, 0,75 e 4 mg; frasco elixir com 100 e 120 mL com 0,1 mg/mL; amp de 1 mL com 2 mg; amp de 2,5 mL com 10 mg; 1 amp de 2 mL + 1 amp de 1 mL*; creme, 0,1%.
Usos. Doenças inflamatórias crônicas, alérgicas, hematológicas, dermatológicas, autoimunes, neoplasia, edema cerebral, choque séptico, antiemético na quimioterapia, teste diagnóstico (*overnight*) para síndrome de Cushing, reposição na insuficiência adrenal (requer associação com mineralocorticoide).
Contraindicações. Infecções fúngicas sistêmicas, malária cerebral.
Posologia. Para administração oral, utiliza-se habitualmente 0,5-10 mg/dia, divididos em 2-4 administrações. Para uso EV (fosfato), a dose varia de 0,5-24 mg/dia. A dose da forma acetato é de 8-16 mg, a cada 1-3 semanas. Para o *choque séptico*, é recomendada a administração EV lenta de fosfato de dexametasona, 2-6 mg; pode ser repetida a dose após 2-6 horas, se necessário. No *edema cerebral associado com tumor cerebral*, fosfato de dexametasona EV, 10 mg, seguido de 4 mg EV, a cada 6 horas. *Antiemético*: 10-20 mg, EV ou VO, 30 minutos antes da quimioterapia, e 4-8 mg, a cada 12 horas, por 2 dias. *Reposição fisiológica*: 0,03-0,15 mg/kg/dia ou 0,6-0,75 mg/m²/dia para adultos e crianças. Como *anti-inflamatório em crianças*: 0,08-0,3 mg/kg/dia ou 2,5-10 mg/m²/dia, a cada 6-12 h.
Modo de administração. A forma acetato pode ser administrada IM, intra-articular ou intralesional; já a forma fosfato é para uso EV, IM, intra-articular ou intralesional. No uso VO, deve ser administrada com alimentos para evitar sintomas do TGI.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção:* é fácil a partir do TGI.
- *Pico plasmático:* VO: 1-2 h; IM: 8 h.
- *Duração de efeito:* 36-54 h.
- *Ligação a proteínas plasmáticas:* 77%.
- *Meia-vida:* 190 min.
- *Eliminação:* na urina (65%) e nas fezes.

Ajuste para função hepática e renal. Sem informação na IH e na IR. Não é necessário dose suplementar após hemodiálise e diálise peritoneal.
Efeitos adversos. Consultar o Quadro 22.2.
Interações. Indutores do CYP3A4 podem diminuir o nível sérico da dexametasona: carbamazepina, barbitúricos e fenitoína. Inibidores do CYP3A4 podem aumentar o nível sérico de dexametasona: inibidores de protease (ritonavir), antifúngicos (azólicos), bloqueadores dos canais de

*Associado com timina, piridoxina e/ou cianocobalamina.

cientes com insuficiência adrenocortical duvidosa ou comprovada, asma grave.
Contraindicação. Infecção fúngica sistêmica.

Posologia

- Em *urgências* (anafilaxia, asma aguda grave, interrupção acidental do corticoide), a dose habitual é de 100-500 mg, EV, a cada 6 ou 8 horas, até que o paciente tenha estabilizado, geralmente entre 48 e 72 horas.
- Na *reposição por estresse ou cirurgia de médio porte após corticoterapia crônica recente ou em corticoterapia atual*, 50 mg, EV, 12 horas antes, ou 100 mg, EV, no momento da indução.
- Nas *cirurgias de grande porte,* 50 mg, EV, 12 horas antes, e 100 mg, EV, no momento da indução. Após, 50 mg, EV, a cada 8 ou 12 horas, durante 2-3 dias, em ambos os portes de cirurgia.
- Para *colite ulcerativa*, administração retal de 10-100 mg, 1-2 x/dia, por 2-3 semanas.

Modo de administração. EV (preferível em casos de urgência) ou IM. As doses habituais IM são as mesmas da administração EV, tópica e retal.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Biotransformação:* predominantemente metabolismo hepático, mas também nos rins e em outros tecidos, formando metabólitos inativos.
- *Ligação a proteínas plasmáticas:* 90%.
- *Meia-vida:* 1,5-2 h.
- *Eliminação:* urina (na forma de metabólitos).

Efeitos adversos. Consultar o Quadro 22.2.
Interações. A hidrocortisona, associada a anticoagulantes orais, pode aumentar o tempo de protrombina. Os diuréticos espoliadores de potássio potencializam a hipocalemia. Glicosídeos cardíacos aumentam o risco de arritmia ou a toxicidade digital secundária à hipocalemia. Doses maiores de antidiabéticos orais e anti-hipertensivos podem ser necessárias. O ritonavir e os contraceptivos orais aumentam o seu nível sérico. Diminuem o seu nível sérico a fenitoína, o fenobarbital, a epinefrina e a rifampicina.
Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação. A secreção no leite materno é desconhecida; usar, portanto, com cautela.

Comentários

- Quando o tratamento com doses elevadas de hidrocortisona for prolongado por mais de 48-72 horas, pode ocorrer hipernatremia. Nesse caso, recomenda-se substituir a hidrocortisona por metilprednisolona, que produz pequena ou nenhuma retenção de sódio.

Metilprednisolona

Nomes comerciais. Alergolon®, Depo-medrol®, Predmetil®, Solu-medrol®, Solupren®, Unimedrol®.
Apresentações. Cpr de 4 mg; fr amp de 40, 125, 500 e 1.000 mg + diluente.
Usos. Tratamento anti-inflamatório ou imunossupressor em uma variedade de condições, incluindo as hematológicas, alérgicas, inflamatórias, neoplásicas e autoimunes (Quadro 22.1); imunodepressão (pulsoterapia); lesões medulares agudas.
Contraindicações. Lesões virais ou fúngicas, administração de vacinas de vírus vivos, infecções graves não controladas (exceto choque séptico e meningite tuberculosa).

Posologia

- Como *anti-inflamatório ou imunossupressor*, as doses habituais iniciais VO são de 4-60 mg/dia, divididos em 1-4x/dia, com posterior redução gradual, e EV (succinato) 10-40 mg em 15-30 minutos.

- *Pulsoterapia:* 15 a 30 mg/kg, EV, 1x/dia (durante 3 dias). A administração EV de altas doses (> 250 mg) deve ser feita lentamente, no mínimo em 30 minutos; doses menores (< 250 mg) podem ser administradas em até 5 minutos.
- Nas *urgências médicas*, é preferível a via EV devido à sua ação mais rápida.
- *Lesões medulares agudas*: EV (succinato): 30 mg/kg em 15 minutos, seguidos, em 45 minutos, de infusão contínua de 5,4 mg/kg/hora por 23 horas.
- Crianças: dose anti-inflamatória ou imunossupressora VO ou IM de 0,5-1,7 mg/kg/dia ou 5-25 mg/m²/dia, a cada 6-12 h. Pulso = adulto.

Modo de administração. VO, EV (somente a forma succinato) ou IM (acetato). Administrar os comprimidos após as refeições ou com alimentos ou leite.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Pico de efeito:* 1-2 h com o uso VO; 4-8 dias com o uso IM. A apresentação com succinato é altamente solúvel e tem um efeito rápido após uso EV e IM. A forma acetato tem menor solubilidade e um efeito IM mais sustentado.
- *Duração de efeito:* 30-36 horas para administração VO; 1-4 semanas para IM; e 1-5 semanas para intra-articular.
- *Meia-vida:* 3-3,5 h (está reduzida em obesos).
- *Eliminação:* na urina (está reduzida em obesos).

Ajuste para função hepática e renal. Usar com cautela na IH. Não é necessário ajuste na IR. Administrar dose pós-hemodiálise.
Efeitos adversos. Consultar o Quadro 22.2.
Interações. A metilprednisolona pode aumentar os níveis de glicose no sangue e pode ser necessário ajuste de insulina e/ou hipoglicemiantes. Aumenta os níveis de ciclosporina e tacrolimus. Itraconazol, ritonavir e contraceptivos orais, bloqueadores dos canais de cálcio, ciclosporina e macrolídeos aumentam o seu nível sérico. Diuréticos espoliadores de potássio potencializam a hipocalemia. Diminuem o seu nível sérico: carbamazepina, fenitoína, fenobarbital e rifampicina e antiácidos.
Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação. A secreção no leite materno é desconhecida.

Comentários

- A administração rápida EV de doses elevadas está relacionada à síncope cardiovascular.
- Tem uma probabilidade ligeiramente menor do que a prednisolona de causar retenção de água e sódio.
- É o agente de primeira escolha quando o tratamento com corticoides está indicado (exceto na insuficiência adrenocortical, em que o tratamento de eleição é com prednisona e fludrocortisona).

Prednisolona

Genérico. Fosfato sódico de prednisolona.
Apresentações. Fr solução oral de 60, 100 ou 120 mL com 1 ou 3 mg/mL.
Nomes comerciais. Oralpred®, Prednisolon®, Predsim®, Prelone®, Solu-pred®.
Apresentações. Fr solução oral de 60 ou 100 mL com 1 ou 3 mg/mL; cpr de 5 e 20 mg; fr com 500 mg ou 1.000 mg + diluente.
Usos. Tratamento anti-inflamatório ou imunossupressor em uma variedade de condições, incluindo as hematológicas, alérgicas, inflamatórias, neoplásicas, autoimunes (Quadro 22.1); conjuntivite.
Contraindicações. Infecções fúngicas sistêmicas, ceratite herpética superficial, varicela.

Posologia

- As doses usuais VO são de 2,5-60 mg, 1x/dia ou em dias alternados.
- Na *crise asmática*, iniciar com 0,5-0,75 mg/kg ou 40 mg/dia, 1-2 vezes ao dia, nos dois primeiros dias.
- Criança: 0,25-2 mg/kg/dia, em dose única pela manhã ou em dias alternados; na crise asmática 1 mg/kg, 4x/dia, nos dois primeiros dias.
- Em casos de *conjuntivite*, instilar 1-2 gotas de solução oftálmica no saco conjuntival a cada hora do dia e a cada 2 horas à noite até resposta terapêutica; após, 1 gota a cada 4 horas.

Modo de administração. A administração VO deve ser realizada com alimentos ou com leite para reduzir os efeitos no TGI.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção:* é fácil a partir do TGI.
- *Pico plasmático:* 1-2 h.
- *Biotransformação:* metabolismo hepático, mas também é metabolizada em outros tecidos, formando metabólitos inativos.
- *Ligação a proteínas plasmáticas:* ampla.
- *Meia-vida:* 2-4 h (a meia-vida biológica é longa).
- *Eliminação:* urina.

Ajuste para função hepática e renal. Administrar dose suplementar após a hemodiálise. Não é necessária dose suplementar na diálise peritoneal.
Efeitos adversos. Consultar o Quadro 22.2.
Interações. O uso combinado de ciclosporina e prednisolona pode resultar no aumento dos níveis de ambos os agentes. Os contraceptivos orais e os macrolídeos podem aumentar o nível sérico de prednisolona. O uso concomitante de anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) pode aumentar o risco de ulceração gastroduodenal. O efeito dos salicilatos é reduzido. Doses maiores de antidiabéticos orais e anti-hipertensivos podem ser necessárias. Fenobarbital, fenitoína e rifampicina podem reduzir o seu nível sérico.
Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação. É secretado no leite materno, mas é compatível com a lactação.

Comentários

- É o GC de escolha em crianças.
- É preferida a prednisona na IH.

Prednisona

Genérico. Prednisona.
Apresentações. Cpr ou cps de 5 e 20 mg.
Farmácia popular. Prednisona.
Apresentações. Cpr de 5 e 20 mg.
Nomes comerciais. Flamacorten®, Meticorten®, Predson®, Predval®.
Apresentações. Cpr ou cps de 5 e 20 mg.
Usos. Tratamento anti-inflamatório ou imunossupressor em uma variedade de condições, incluindo as hematológicas, alérgicas, inflamatórias, neoplásicas, autoimunes (Quadro 22.1). Basicamente os mesmos da prednisolona.
Contraindicações. Infecções fúngicas sistêmicas, varicela, infecção grave (exceto choque séptico e meningite tuberculosa).
Posologia. As doses são as mesmas da prednisolona (2,5-60 mg/dia). A dose de reposição fisiológica para crianças e adultos é de 4-5 mg/m^2/dia.
Modo de administração. VO. Os comprimidos devem ser ingeridos com as refeições ou com leite para diminuir o desconforto no TGI.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Biotransformação:* a prednisona é uma pró-droga e precisa ser metabolizada no fígado em seu metabólito ativo, a prednisolona. Essa conversão poderia ser prejudicada, mas há mecanismos compensatórios, e os níveis de prednisolona na IH são tão altos quanto em

pacientes com a função hepática normal.

- *Ligação a proteínas plasmáticas:* 65-91%.
- *Meia-vida:* 2,5-3,5 horas.
- *Excreção:* urina.

Ajuste para função hepática e renal. Preferir a prednisolona na IH. Não é necessário ajuste na IR. Não é necessária dose suplementar após hemodiálise ou diálise peritoneal.

Efeitos adversos. Consultar o Quadro 22.2.

Interações. O uso concomitante com AINEs pode aumentar o risco de ulceração gastroduodenal. O efeito dos salicilatos é reduzido. Podem aumentar o seu metabolismo: barbitúricos, fenitoína e rifampicina. Os antiácidos diminuem sua absorção e devem ser administrados com 2 horas de intervalo. Doses maiores de antidiabéticos orais e anti-hipertensivos podem ser necessárias. Antifúngicos azólicos, bloqueadores dos canais de cálcio não diidropiridínicos, macrolídeos, ritonavir e os contraceptivos orais aumentam o seu nível sérico. A ciclosporina pode ter seus níveis aumentados pelo corticoide e este ter seus níveis aumentados pela primeira. O uso simultâneo de quinolonas pode aumentar o risco de tendinopatias. A isoniazida pode ter o seu nível sérico diminuído pelo corticoide. Ele também pode aumentar o efeito anticoagulante da varfarina.

Gestação e lactação. Categoria de risco B na gestação. É secretado no leite materno, mas é compatível com a lactação.

Comentários

- No hipertireoidismo, poderá ser necessário o aumento da dose de prednisona para se alcançar os efeitos terapêuticos adequados.
- Tradicionalmente é preferível a prednisolona na IH.
- É mais barata do que a prednisolona.

Triancinolona

Nomes comerciais. Theracort 40®, Triancil®.

Apresentações. Fr amp de 2 ou 5 mL com 20 mg + diluente.

Usos. Tratamento anti-inflamatório ou imunossupressor em uma variedade de condições incluindo as hematológicas, alérgicas, inflamatórias, neoplásicas, autoimunes (Quadro 22.1).

Contraindicação. Infecção fúngica sistêmica.

Posologia. Dose usual de 2-20 mg a cada 3-4 semanas.

Modo de administração. IM profunda em músculos grandes. Evitar o músculo deltoide.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Pico plasmático:* 8-10 dias após uso IM.
- *Ligação a proteínas plasmáticas:* em menor extensão do que a hidrocortisona.
- *Meia-vida:* 2-5 h (a meia-vida biológica é de 18-36 h).

Efeitos adversos. Consultar Quadro 22.2.

Interações. O uso concomitante com AINEs pode aumentar o risco de ulceração gastroduodenal. O efeito dos salicilatos é reduzido. Podem aumentar o seu metabolismo: barbitúricos, fenitoína e rifampicina. Os antiácidos diminuem sua absorção e devem ser administrados com 2 horas de intervalo. Doses maiores de antidiabéticos orais e anti-hipertensivos podem ser necessárias. Antifúngicos azólicos, bloqueadores dos canais de cálcio não diidropiridínicos, macrolídeos, ritonavir e os contraceptivos orais aumentam o seu nível sérico. A ciclosporina pode ter seus níveis aumentados pelo corticoide e este ter seus níveis aumentados pela primeira. O uso simultâneo de quinolonas pode aumentar o risco de tendinopatias. A isonia-

zida pode ter seu nível sérico diminuído pelo corticoide. Ele também pode aumentar o efeito anticoagulante da varfarina.

Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação. A secreção no leite materno é desconhecida; usar, portanto, com cautela.

REFERÊNCIAS

Axelrod L. Glucocorticoid therapy. Medicine. 1976;55(1):39–65.

Brunton LL, Lazo JS, Parker KL. Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 11th ed. New York: McGraw-Hill; 2006.

Debono M, Ross RJ, Price JN. Inadequacies of glucocorticoid replacement and improvements by physiological circadian therapy. Eur J Endocrinol. 2009;160(5):719-29.

DeGroot LJ. Endocrinology. Philadelphia: Saunders; 1995. cap. 120, p. 2329-42.

Doga M, Mazziotti G, Bonadonna S, Patelli I, Bilezikian JP, Canalis E, et al. Prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. J Endocrinol Invest. 2008;31(Suppl 7):53-8.

Lacy CF, Armstrong LL, Goldman MP, Lance LL. Drug information handbook international. 17th ed. Ohio: Lexi-Comp; 2008-2009.

Reid DM, Devogelaer JP, Saag K, Roux C, Lau CS, Reginster JY, et al. Zoledronic acid and risedronate in the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: A comparative randomized controlled trial. Lancet. 2009;373(9671):1253-63.

Silverman SL, Lane NE. Glucocorticoid-induced osteoporosis. Curr Osteoporos Rep. 2009;7(1):23-6.

23 ANTIDIARREICOS

Renata Heck
Raquel Scherer de Fraga

A diarreia consiste em aumento da massa fecal, frequência das evacuações ou redução da consistência das fezes. Pode ser classificada em aguda ou crônica, conforme o tempo de evolução. A aguda apresenta duração de até 4 semanas, e a crônica é definida quando os sintomas persistem além desse período.

As diarreias agudas apresentam, na maior parte dos casos, etiologia infecciosa (bactérias, vírus, parasitas) ou medicamentosa. As diarreias crônicas em geral estão associadas a distúrbios da absorção intestinal. Há diversos mecanismos que resultam em diarreia: aumento do conteúdo osmótico na luz intestinal; secreção excessiva de eletrólitos e água pela mucosa; e motilidade intestinal aumentada.

Na abordagem de pacientes com diarreia, o mais importante é definir a etiologia, pois a maioria dos episódios são autolimitados, necessitando apenas de hidratação e de tratamento sintomático.

OPIOIDES

Os agonistas opioides são a classe de medicamentos mais utilizada no tratamento sintomático da diarreia.

Os opioides agem diminuindo a motilidade e a secreção intestinal, além de aumentar o tempo de esvaziamento gástrico. Esses efeitos são mediados pela ação das drogas nos receptores opioides presentes nos nervos entéricos e nas células da mucosa e da musculatura intestinal.

A loperamida, além de deixar o trânsito intestinal lento, ocasionando maior absorção de solutos e água, também aumenta o tônus do esfíncter anal. É considerado o fármaco de escolha dessa classe por cruzar fracamente a barreira hematencefálica, o que lhe proporciona um menor perfil de efeitos adversos.

O racecadotril age inibindo a encefalinase, enzima responsável pela degradação das encefalinas endógenas (opioides que inibem a secreção intestinal sem afetar a sua motilidade). Dessa forma, há um reforço dos mecanismos endógenos de controle da secreção de água e de eletrólitos.

Difenoxilato + atropina

Nome comercial. Lomotil®.
Apresentação. Cpr de 2,5 mg (+ 0,025 mg de atropina).
Uso. Tratamento sintomático de diarreias agudas ou crônicas.
Contraindicações. Colite pseudomembranosa, icterícia, colites ulcerativas agudas, glaucoma, colestase.
Posologia. 5 mg, 3-4 vezes ao dia. Em diarreias agudas, a dose inicial pode ser dobrada (10 mg). Não se deve exceder a dose de 20 mg/dia.
Modo de administração. VO. Não deve ser ingerido concomitantemente com álcool por intensificar a depressão do sistema nervoso central (SNC).

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção*: é rápida a partir do trato gastrintestinal (TGI).
- *Pico plasmático:* 2 h.
- *Início de ação:* 45-60 min.
- *Duração de ação:* até 6 horas.
- *Biotransformação*: metabolismo hepático, formando o metabólito ativo ácido difenoxílico.
- *Eliminação*: urinária (10 %, principalmente como metabólitos) e fecal (40%, principalmente como droga inalterada).

Ajuste para função hepática e renal. Deve ser utilizado com extrema cautela em pacientes com diminuição da função hepática e renal.
Efeitos adversos. Distensão abdominal, náuseas, vômitos, megacólon tóxico, anafilaxia, prurido, urticária, sonolência, alucinações, letargia, depressão, cefaleia, parestesia, euforia, agitação psicomotora, tontura, insônia, depressão, confusão, taquicardia, xerostomia, retenção urinária, sede, febre.
Interações. Pode potencializar os efeitos sedativos de outros fármacos depressores do SNC. O uso concomitante com inibidores da monoaminoxidase (IMAOs) pode precipitar crise hipertensiva.
Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação. Não deve ser utilizado durante amamentação, pois a droga encontra-se presente no leite materno.

Comentários

- Contém açúcar, devendo ser administrado com cautela em diabéticos.
- Não há comprovação de segurança em crianças menores de 2 anos.

Loperamida

Nomes comerciais. Diafuran®, Diasec®, Furaleina®, Imodium® (associado com dimeticona), Imosec®, Magnostase®.
Apresentação. Cpr de 2 mg.
Usos. Tratamento de diarreia aguda, de diarreia causada por ressecção intestinal e de diarreia crônica funcional.
Contraindicações. Evacuações com sangue, diarreias infecciosas invasivas ou inflamatórias, colite pseudomembranosa.
Posologia. Diarreia aguda: 4 mg de dose inicial, seguidas de 2 mg a cada evacuação líquida, não ultrapassando 16 mg/dia. Diarreia crônica: tratamento inicial igual ao da diarreia aguda, procurando usar, na manutenção, a menor dose necessária para controle dos sintomas (normalmente 4-8 mg/dia, divididos em 3-4 doses).
Modo de administração. VO. Não sofre alteração se ingerida junto com alimentação.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção*: < 40% do total da droga ingerida.
- *Início de efeito:* 30-60 min.
- *Biotransformação*: é em parte metabolizada no fígado, formando metabólitos ativos.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: 97%.
- *Meia-vida*: 7-14 h.

- *Eliminação*: urina e fezes, principalmente como droga inalterada.

Ajuste para função hepática e renal. Não necessita. Usar com cautela em pacientes com diminuição da função hepática.
Efeitos adversos. Constipação, cólicas, distensão abdominal, náusea, vômito, anafilaxia, *rash* cutâneo, tontura, sedação, fadiga, boca seca.
Interações. Pode potencializar os efeitos adversos dos medicamentos depressores do SNC, fenotiazinas e antidepressivos tricíclicos.
Gestação e lactação. Categoria de risco B na gestação. É secretado em pequenas quantidades no leite materno.

Racecadotril

Nome comercial. Tiorfan®.
Apresentação. Cps de 100 mg; pó oral 30 mg.
Usos. Tratamento sintomático de diarreias agudas.
Contraindicações. Hipersensibilidade aos componentes da formulação.
Posologia. 100 mg a cada 8 horas, até cessação da diarreia. Não se deve exceder a dose diária de 400 mg.
Modo de administração. VO. Não há modificação se ingerido com alimentação. Não há prioridade de horário de administração.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Início de ação:* 30 min.
- *Pico de ação:* 1-3 h.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: 90% para o seu metabólito ativo.
- *Meia-vida*: 3 h.

Ajuste para função hepática e renal. Não necessita.
Efeitos adversos. Constipação, náusea, vômito, vertigem, cefaleia, sonolência.
Interações. Ainda não foram realizados estudos específicos.
Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação. Não há estudos sobre seu uso na lactação, por isso é contraindicado.

Comentários

- Deve ser administrado junto com a terapia de reidratação oral em pacientes com suspeita ou com confirmação de desidratação.
- Não há comprovação de segurança em crianças menores de 15 anos.
- É uma droga nova, podendo ocorrer interações e reações adversas ainda não relatadas.

Tintura de ópio

Nome comercial. Elixir Paregórico®.
Apresentação. Fr com 30 mL.
Usos. Tratamento da diarreia e analgésico.
Contraindicações. Aumento da pressão intracraniana, IR ou IH graves, depressão respiratória.
Posologia. Diarreia: 0,3-1 mL/dose, a cada 2-6 horas, até o máximo de 6 mL/dia. Analgesia: 0,6-1,5 mL/dose, a cada 3-4 horas.
Modo de administração. VO. Não deve ser ingerido concomitantemente ao álcool por intensificar depressão do SNC.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção*: é variável a partir do TGI.
- *Duração de efeito:* 4-5 h.
- *Biotransformação*: metabolismo hepático.
- *Eliminação*: urina.

Ajuste para função hepática e renal. Não necessita. Usar com cautela em pacientes com grave diminuição da função hepática ou renal.
Efeitos adversos. Constipação, cólicas, náusea, vômito, anorexia, depressão res-

piratória, miose, fraqueza neuromuscular, hipotensão, bradicardia, palpitação, vasodilatação periférica, tontura, cefaleia, depressão do SNC, aumento da pressão intracraniana, insônia, diminuição do débito urinário, espasmo do trato urinário, dependência física e psicológica.
Interações. Podem potencializar os efeitos adversos dos medicamentos: depressores do SNC, IMAOs e dos antidepressivos tricíclicos.
Gestação e lactação. Categoria de risco B na gestação. Não deve ser utilizado por tempo prolongado durante a gestação e nem em altas doses no último trimestre. É secretado no leite materno, devendo ser administrado com cautela na lactação.

ANTISSECRETORES

O bismuto, na forma de salicilato, subcitrato ou subsalicilato, é o agente antissecretor utilizado para tratamento da diarreia.

Os antissecretores estimulam a absorção de eletrólitos e de água pela mucosa intestinal, diminuindo o volume das fezes, além de apresentarem ação antibacteriana e anti-inflamatória. Entretanto, seu exato mecanismo de ação ainda não é conhecido.

Bismuto

Nomes comerciais. Enterocler®, Peptozil®, Peptulan®.
Apresentações. Cpr de 120 mg; susp de 262 mg/15 mL; fr com 150 mL.
Usos. Tratamento sintomático de diarreias agudas. Parte do esquema de tratamento para erradicação do *Helicobacter pylori*. Alívio sintomático da hiperacidez gástrica.
Contraindicações. História de sangramento gastrintestinal grave ou coagulopatia. Gravidez no terceiro trimestre.
Posologia. Diarreia: 500 mg (30 mL)/dose, em intervalos de, no mínimo, 1 h, não excedendo 8 doses diárias. Sintomas de hiperacidez: 120 mg (antes e após as principais refeições), por 4-8 semanas.
Modo de administração. VO. Pode ser ingerido com ou sem alimentos.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção*: é mínima (< 1%) a partir do TGI.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: > 90%.
- *Eliminação*: urina e fezes.

Ajuste para função hepática e renal. Não necessita de ajuste para função hepática. Deve ser evitado em pacientes com perda significativa da função renal (DCE < 10 mL/min).
Efeitos adversos. Escurecimento da língua, fezes acinzentadas, confusão, cefaleia, depressão, fraqueza, acufenos, diminuição da audição, impactação das fezes em pacientes debilitados, cólicas, náusea, vômitos, diarreia.
Interações. Pode potencializar os efeitos da aspirina, da varfarina e de hipoglicemiantes. Pode diminuir a eficácia da tetraciclina e dos uricosúricos.
Gestação e lactação. Categoria de risco C/D na gestação (3º trimestre). Deve ser utilizado com cautela durante a amamentação, pois a droga encontra-se presente no leite materno.

Comentários

- A droga absorve raios X, podendo interferir em exames diagnósticos do TGI.
- Não deve ser administrado a pacientes com *influenza* ou com outra infecção viral pelo risco de síndrome de Reye, uma vez que esse medicamento contém salicilato.

PROBIÓTICOS

Os probióticos constituem-se em uma opção terapêutica para auxiliar na

reconstituição normal da flora bacteriana colônica. Esses fármacos são usados principalmente em pacientes com diarreia associada a antibióticos.

São constituídos de microrganismos vivos (bacilos, leveduras) resistentes aos sucos gástrico, entérico e pancreático. Por não apresentarem absorção sistêmica, são destituídos de efeitos adversos.

Os probióticos agem localmente no cólon, promovendo a inibição do crescimento de diversos patógenos e acelerando o restabelecimento da flora local.

Bacillus cereus, Lactobacillus acidophilus, Saccharomyces boulardii, Saccharomyces cerevisiae

Nomes comerciais. Bioflorin®, Biovicerin®, Flomicin®, Floratil®, Florazin®, Florent®, Lactipan®, Leiba®, Repoflor®.
Apresentações. Cps de 100 e 200 mg; flaconete de 5 e 10 mL; envelope/pó de 200 mg.
Uso. Tratamento de diarreias não complicadas, especialmente as causadas pelo uso de antibióticos.
Contraindicações. Hipersensibilidade a qualquer componente da formulação.
Posologia. 5 mL ou 100-200 mg, 2x/dia, por 2-3 dias.
Modo de administração. VO. Deve ser ingerido com pouca água e no intervalo das refeições.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção:* nula.
- *Eliminação:* fezes.

Ajuste para função hepática e renal. Não necessita de ajuste para função hepática. Deve ser evitado em pacientes com grande perda da função renal.
Efeitos adversos. Odor de fermento nas fezes. Sem outras alterações significativas relatadas até o momento.
Interações. Não deve ser administrado concomitantemente a agentes fungistáticos ou fungicidas, por anularem o efeito da medicação.
Gestação e lactação. Não há estudos sobre o seu uso na gestação ou lactação.

Comentários

- Não há comprovação da segurança em crianças menores de 2 anos de idade.

REFERÊNCIAS

Brunton LL, Lazo JS, Parker KL. Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 11th ed. New York: McGraw-Hill; 2006.

Casburn-Jones AC, Farthing MJ. Management of infectious diarrhoea. Gut. 2004;53(2):296-305.

Duncan BB, Schmidt MI, Giugliani ER. Medicina ambulatorial: condutas de atenção primária baseadas em evidências. 3. ed. Porto Alegre: Artmed; 2004.

Fuchs, FD, Wannmacher L, Ferreira MB. Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004.

Lacy CF, Armstrong LL, Goldman MP, Lance LL. Drug information handbook international. 17th ed. Ohio: Lexi-Comp; 2008-2009.

24 ANTIEMÉTICOS

Renata Heck
Raquel Scherer de Fraga

Náuseas e vômitos são sintomas comuns na prática clínica. São decorrentes da interação de vários sistemas do organismo, coordenados pelo centro bulbar do vômito, localizado na formação reticular lateral.

Existem duas vias de estimulação do centro do vômito:

- A zona do gatilho, situada no quarto ventrículo, recebe estímulos periféricos provenientes do aparelho vestibular e de diversas substâncias, como fármacos com poder emetogênico.
- A segunda via consiste em estímulos originados na faringe, no trato gastrintestinal e nas áreas do córtex relacionadas à visão e ao olfato.

Os quimiorreceptores envolvidos no mecanismo do vômito são serotonina (5-HT_3), dopamina (D2), histamina (HT_1) e opioides. Os fármacos disponíveis na prevenção e no tratamento de náuseas e vômitos agem nesses receptores e são classificados de acordo com o principal receptor no qual atuam.

Os fármacos antieméticos possuem diferentes potenciais e podem ser prescritos isoladamente ou em combinações para aumentar o efeito. Seu uso é amplo, em especial na terapia antineoplásica, nas doenças do aparelho vestibular, no período pós-operatório, na cinetose e em diferentes doenças gastrintestinais ou de outros sistemas. Serão descritas, a seguir, as principais classes de antieméticos e seus fármacos correspondentes.

ANTISSEROTONÉRGICOS

A ondansetrona, o primeiro antagonista dos receptores 5-HT3, foi introduzida no mercado há menos de 20 anos. Desde então, essa classe de medicamentos é considerada a mais eficaz no tratamento da êmese associada à quimioterapia. Suas indicações também incluem a prevenção de náuseas e vômitos devidos à radioterapia (corporal total e abdominal), aos períodos pós-operatório e gestacional.

Os agentes antisserotonérgicos agem ligando-se aos receptores 5-HT3, presentes na zona do gatilho, no núcleo do trato solitário e nas vias vagais envolvidas na origem da êmese. Dessa maneira, bloqueia o desencadeamento do reflexo do vômito por impedir a ligação da serotonina ao seu receptor.

Os representantes dessa classe são muito semelhantes, diferenciando-se entre si, entretanto, quanto à afinidade pelo receptor, à meia-vida e à estrutura química. São bem absorvidos por via oral e apresentam efeitos adversos pouco intensos, destacando-se a cefaleia e a constipação. O efeito antiemético permanece mesmo após o desaparecimento sérico da droga, demonstrando a ligação duradoura do fármaco com o receptor. Em pacientes submetidos à quimioterapia, é comum a associação com dexametasona para aumentar o poder antiemético. Uma limitação para o seu uso é o alto custo.

Dolasetrona

Nome comercial. Anzemet IV®.
Apresentação. Amp de 5 mL com 20 mg/mL.
Usos. Na prevenção de náuseas e vômitos secundários à quimioterapia antineoplásica; na prevenção e tratamento de náuseas e vômitos no período pós-operatório.
Contraindicações. Hipersensibilidade aos componentes da fórmula. É importante ressaltar que, no Canadá, seu uso é contraindicado em indivíduos menores de 18 anos e em adultos no período pós-operatório, devido a relatos de arritmias, de infarto agudo do miocárdio e de parada cardíaca.
Posologia. Prevenção de náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia: 1,8 mg/kg (crianças) ou 100 mg (adultos), EV, 30 minutos antes da quimioterapia. Prevenção de náuseas e vômitos pós-operatórios: 0,35 mg/kg (até 12,5 mg), 15 minutos antes do término da anestesia. Tratamento de náuseas e vômitos pós-operatórios: 12,5 mg, EV, assim que necessário.
Modo de administração. EV. Pode ser administrado sem diluir ou diluído em 50 mL de fluido compatível e infundido em 15 minutos.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Biotransformação*: metabolismo hepático, formando o hidrodolasetron.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: 70-77%.
- *Meia-vida*: 10 min para a droga inalterada; 6-8 h para o seu metabólito.
- *Eliminação*: urina (67%), sendo 61% como metabólito ativo; e fezes (~33%).

Ajuste para função hepática e renal. Não necessita de ajuste nessas situações.
Efeitos adversos. Os mais comuns são cefaleia (7-24%) e diarreia (2-12%). Reações mais raras incluem bradicardia, hipotensão, hipertensão, taquicardia, prolongamento do intervalo QT, arritmia, síncope, tontura, fadiga, sedação, agitação, insônia, ansiedade, anorexia, febre, prurido, urticária, dispepsia, constipação, dor abdominal, alteração da função hepática, pancreatite, oligúria, retenção urinária.
Interações. É contraindicado o uso concomitante com morfina pela potencialização do efeito hipotensor dessa droga com a ondansetrona. Usar com cautela em pacientes recebendo drogas que podem prolongar o intervalo QT, como amitriptilina, imipramina, eritromicina, haloperidol, quinidina e procainamida. A rifampicina diminui os níveis séricos da dolasetrona. A eficácia para prevenção dos vômitos por quimioterapia é aumentada em 10-20% com a administração concomitante de dexametasona (20 mg).
Gestação e lactação. Categoria de risco B na gestação. Não há conhecimento sobre a secreção no leite materno, por isso recomenda-se o uso com cautela na lactação.

Comentários

- Deve ser administrado com restrição em pessoas que têm ou podem desenvolver

prolongamento dos intervalos de condução cardíacos, incluindo a presença de hipocalemia e/ou hipomagnesemia, de síndrome QT congênita, de uso de diuréticos, antiarrítmicos ou outras drogas que levem ao prolongamento do intervalo QT.

- A segurança da administração em crianças menores de 2 anos ainda não foi comprovada.

Granisetrona

Genérico. Cloridrato de granisetrona.
Apresentações. Amp 1 mg/mL de 1 ou 3 mL.
Nomes comerciais. Kidazom®, Kytril®, Neosetron®.
Apresentações. Amp 1 mg/mL de 1 ou 3 mL; cpr de 1 mg.
Usos. Prevenção de náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia antineoplásica, radioterapia corporal total ou abdominal; profilaxia e tratamento de náuseas e vômitos no pós-operatório.
Contraindicações. Hipersensibilidade aos componentes da fórmula.
Posologia. Prevenção de náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia ou radioterapia: VO – 2 mg, 1x/dia ou 1 mg, 2x/dia; EV – 10 μg/kg/dose (máximo de 1 mg por dose), devendo ser administrado 1 h antes da medicação se VO, ou 30 minutos antes se EV. Profilaxia ou tratamento de náuseas e vômitos pós-operatórios: 1 mg, EV, devendo ser aplicado antes da indução anestésica ou logo antes da sua reversão.
Modo de administração. VO ou EV. A formulação parenteral é para uso EV, que pode ser administrada não diluída durante 30 segundos.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Duração de ação:* mais de 24 horas.
- *Biotransformação*: metabolismo hepático. Alguns metabólitos podem ter ação antagonista aos fármacos da classe.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: 65%.
- *Meia-vida*: 5-9 h.
- *Eliminação*: urina (12% como droga inalterada; 48% como metabólitos) e fezes (34-38% como metabólitos).

Ajuste para função hepática e renal. Não necessita nessas situações.
Efeitos adversos. Os mais comuns são cefaleia, fraqueza muscular e constipação. Efeitos mais raros incluem hipertensão, hipotensão, taquicardia, palpitação, *rash* cutâneo, oligúria, diarreia, dor abdominal, dispepsia, aumento das enzimas hepáticas, hepatite, febre, insônia, sonolência, ansiedade, tontura, fadiga, agitação, broncoespasmo, tosse.
Interações. Pode aumentar o efeito hipotensor da apomorfina, não devendo ser utilizada junto com ela.
Gestação e lactação. Categoria de risco B na gestação. Não há conhecimento sobre a secreção no leite materno, recomendando-se uso com cautela na lactação.

Comentários

- A prescrição de granisetrona em quimioterapia deve ser feito apenas com intuito profilático, não sendo útil no tratamento de náuseas e vômitos já instalados.
- Usar com cautela em cirurgia abdominal, pois pode mascarar os sintomas de íleo paralítico ou de distensão gástrica.
- Segurança e eficácia em crianças menores de 2 anos ainda não comprovadas.

Ondansetrona

Genérico. Cloridrato de ondansetrona; Ondansetrona.
Apresentações. Cpr revestidos de 8 mg; amp de 4 mL com 8 mg.
Nomes comerciais. Ansetron®, Modifical®, Nausedron®, Ondanles®, Ondantril®, Ontrax®, Setronax®, Vonau flash®, Zofran®.
Apresentações. Cpr de 4 e 8 mg; amp 4 mg/2 mL ou 8 mg/4 mL.

Usos. Prevenção de náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia antineoplásica, radioterapia corporal total ou abdominal; prevenção e tratamento das náuseas e vômitos no pós-operatório.
Contraindicações. Hipersensibilidade à droga ou a outros fármacos da mesma classe.
Posologia. Prevenção de náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia: 0,15 mg/kg, 3x/dia, EV, começando 30 minutos antes da quimioterapia, ou 0,45 mg/kg, 1x/dia, EV, ou 24-32 mg, 1x/dia; VO, para agentes com alto poder emetogênico, 24 mg, 30 minutos antes do início da quimioterapia; para os de médio poder emetogênico, 8 mg, a cada 12 horas, começando 30 minutos antes da terapia e continuando até dois dias após completado o tratamento. Para náuseas e vômitos pós-operatórios: 4 mg, EV, 30 minutos antes do término da anestesia, ou como tratamento se surgir vômito após a cirurgia; VO, deve-se administrar 16 mg, 1 hora antes da indução anestésica. Irradiação corporal total: 8 mg, 1-2 horas antes de cada fração diária de radioterapia. Radioterapia fracionada abdominal: 8 mg, 1-2 horas antes de cada fração diária de radioterapia, mais 8 mg, 8 h após o tratamento.
Modo de administração. VO ou EV. Pode ser ingerida com alimentos.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção*: é rápida a partir do TGI.
- *Início de ação:* 30 min.
- *Pico plasmático:* 2 h.
- *Biodisponibilidade*: 56-71% com a administração VO.
- *Biotransformação*: metabolismo hepático, formando metabólitos ativos.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: 70-76%.
- *Meia-vida*: 3-6 h em pacientes com função hepática normal.
- *Eliminação*: urina (44-60% como metabólitos e 5-10% como droga inalterada) e fezes (~25%).

Ajuste para função hepática e renal. Na doença hepática grave (Child-Pugh C), a dose diária máxima é de 8 mg. Não necessita ajuste na IR.
Efeitos adversos. Cefaleia, fadiga e constipação apresentam uma incidência maior (10%). Reações menos comuns incluem febre, tontura, ansiedade, parestesia, sensação de frio, diarreia, elevação das enzimas hepáticas, retenção urinária, prurido, hipoxia. Raramente ocorrem angina, arritmia, bradicardia, alterações no eletrocardiograma (ECG), palpitação, taquicardia supraventricular, hipotensão, choque, síncope, anafilaxia, angioedema, urticária, visão borrada, broncoespasmo, dispneia, sintomas extrapiramidais, convulsões, hipocalemia.
Interações. Pode aumentar o efeito hipotensor da morfina, sendo evitado o uso concomitante das duas drogas. Os níveis séricos podem ser reduzidos com carbamazepina, fenobarbital e fenitoína.
Gestação e lactação. Categoria de risco B na gestação. Não há conhecimento sobre a secreção no leite materno, recomendando-se o uso com cautela na lactação.

Comentários

- Pode mascarar distensão gástrica ou íleo progressivo.

Palonosetrona

Nome comercial. Onicit®.
Apresentação. Fr-amp 0,05 mg/5 mL.
Uso. Prevenção de náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia antineoplásica.
Contraindicações. Hipersensibilidade à droga ou a outros fármacos da mesma classe.
Posologia. 0,25 mg, EV, no primeiro dia da quimioterapia e a cada ciclo. Não deve ser administrada mais de uma dose semanal.
Modo de administração. EV, infundido em 30 segundos, 30 minutos antes da quimioterapia.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Biotransformação*: metabolismo hepático, com formação de metabólitos inativos.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: ~62%.
- *Tempo total de ação*: ~40 h.
- *Eliminação*: urina (~80%), sendo 40% na forma de droga inalterada.

Ajuste para função hepática e renal. Não necessita de ajuste.
Efeitos adversos. Prurido é a reação mais comum. Constipação, diarreia, elevação das enzimas hepáticas, cefaleia, tontura, ansiedade, taquicardia, hipotensão, hipertensão, fraqueza muscular, hipercalemia, febre, hiperglicemia, glicosúria e acidose metabólica ocorrem mais raramente.
Interações. Pode aumentar o efeito hipotensor da apomorfina, sendo contraindicado o uso concomitante.
Gestação e lactação. Categoria de risco B na gestação. Não há conhecimento sobre a secreção no leite materno, não recomendado na lactação.

Comentários

- Não é indicado para vômitos (induzidos por quimioterapia) já instalados.

ANTIDOPAMINÉRGICOS

Os fármacos dessa classe estão entre os antieméticos mais utilizados na atualidade, além de apresentarem utilidade clínica pelas suas propriedades anti-histamínica e anticolinérgica. É representado por substâncias de diferentes estruturas químicas.

O principal mecanismo de ação dos agentes antidopaminérgicos consiste no antagonismo dos receptores D2 (receptores da dopamina) na zona do gatilho, no núcleo do trato solitário e nas vias aferentes periféricas. A metoclopramida e a domperidona também estimulam o esvaziamento gástrico e a motilidade intestinal, o que potencializa o seu efeito antiemético.

Durante a quimioterapia antineoplásica, o uso dos antidopaminérgicos fica restrito ao tratamento de náuseas e vômitos já instalados, visto que a profilaxia é mais efetiva com os antisserotonérgicos. Os efeitos adversos extrapiramidais podem surgir mesmo com doses terapêuticas e costumam ser mais evidentes em crianças e adultos jovens, para os quais está indicada uma maior vigilância.

Clorpromazina

Farmácia popular. Clorpromazina.
Apresentações. Cpr de 25 ou 100 mg.
Nomes comerciais. Amplictil®, Clopsina®, Clorpromaz®, Longactil®.
Apresentações. Cpr de 25 e 100 mg; amp de 5 mL com 25 mg; fr de 20 mL (1 gt = 1 mg).
Usos. Tratamento de náuseas e vômitos; antipsicótico no controle da mania e da esquizofrenia; e como sedativo.
Contraindicações. Depressão do nível de consciência ou coma.
Posologia. Náusea e vômitos: VO – 10-25 mg, a cada 4-6 horas; via IM/EV – 25-50 mg, a cada 4-6 horas.
Modo de administração. VO, EV ou IM, sendo preferida a via parenteral na vigência de vômitos.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Início de ação:* 30 min-1 hora, se administrado VO; 15 minutos, se IM.
- *Biodisponibilidade*: 20%.
- *Biotransformação*: metabolismo hepático, formando metabólitos ativos.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: 95%.
- *Meia-vida*: é bifásico, sendo de 2 h no momento inicial e de até 30 h no final da eliminação.
- *Eliminação*: urina (1% como droga inalterada).

Ajuste para função hepática e renal. Evitar em pacientes com IH grave. Não é necessário ajuste na IR. Não é dialisável.
Efeitos adversos. Convulsão, tontura, distonias, sedação, acatisia, pseudoparkinsonismo, discinesia tardia, síndrome neuroléptica maligna, taquicardia, arritmias, palpitação, hipotensão postural, alterações no intervalo QT, constipação, icterícia, pigmentação cutânea, urticária, fotossensibilidade, leucopenia, agranulocitose, anemia hemolítica, eosinofilia, impotência, retenção urinária, visão borrada, pigmentação da retina, glaucoma.
Interações. Os efeitos depressores do SNC podem ser potencializados com o uso de analgésicos narcóticos, álcool, barbitúricos, antidepressivos, anti-histamínicos, sedativos e hipnóticos. A clorpromazina pode aumentar os efeitos dos anticolinérgicos, anti-hipertensivos, anfetaminas, antidepressivos tricíclicos, fluoxetina, paroxetina, venlafaxina, nefazodona, lítio, trazodona e ácido valproico. O propranolol e a cloroquina podem aumentar os níveis de clorpromazina. A metoclopramida pode aumentar o risco de sintomas extrapiramidas. A clorpromazina pode reduzir os níveis de codeína e tramadol. O cigarro pode aumentar o metabolismo hepático da clorpromazina. Os efeitos antiparkinsonianos da levodopa podem estar diminuídos. Evitar o consumo de álcool.
Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação. É secretado no leite, não recomendado na lactação.

Comentários

- Deve-se evitar o contato com a pele tanto da solução oral, quanto da injetável, pelo risco de dermatite de contato.
- A segurança e a eficácia não foram comprovadas em crianças menores de 6 meses.
- Seu uso pode ocasionar teste falso-positivo de gestação.

Domperidona

Nomes comerciais. Domperol®, Lansodom® (associado com 15 ou 30 mg de lansoprazol), Motilium®, Peridal®, Peridona®.
Apresentações. Cpr de 10 mg; susp oral 1 mg/mL de 100 mL.
Usos. Tratamento e prevenção de náuseas e vômitos; manejo sintomático dos distúrbios da motilidade gastrintestinal, como a gastroparesia diabética.
Contraindicações. Hemorragia digestiva, obstrução mecânica ou perfuração do aparelho digestivo; pacientes com prolactinoma.
Posologia. Náuseas e vômitos: 20 mg/dose, VO, 3-4x/dia; distúrbios de motilidade gastrintestinal: 10 mg, VO, 3-4x/dia.
Modo de administração. VO. Deve ser administrado de 15-30 minutos antes das refeições nos distúrbios da motilidade gastrintestinal.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção*: é rápida a partir do TGI.
- *Pico plasmático:* 30 min.
- *Biotransformação*: metabolismo hepático.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: 93%.
- *Meia-vida*: 7 h.
- *Eliminação*: 66% fecal, e o restante urinária.

Ajuste para função hepática e renal. Reduzir a dose para 10-20 mg, 1-2x/dia na IR. Usar com cautela na IH.
Efeitos adversos. Cefaleia, enxaqueca, xerostomia, tontura, sintomas extrapiramidais, insônia, irritabilidade, nervosismo, prurido cutâneo, galactorreia, ginecomastia, aumento dos níveis séricos de prolactina, irregularidade menstrual, amenorreia, impotência.
Interações. Efeito reduzido com uso simultâneo de anticolinérgicos. Usar com cautela drogas que prolongam o intervalo QT, como fluoroquinolonas, antiarrítmicos do

tipo I e II e alguns antipsicóticos. A domperidona pode aumentar a absorção de drogas no intestino delgado e tornar lenta sua absorção no estômago, podendo alterar, portanto, o metabolismo de drogas de liberação lenta ou de absorção entérica.
Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação. É secretado no leite, não sendo, portanto, recomendado na lactação.

Comentários

- Não tem segurança e eficácia comprovada para uso em crianças.

Droperidol

Nome comercial. Droperdal®.
Apresentações. Amp de 1 mL com 2,5 mg; amp de 10 mL com 2,5 mg/mL.
Usos. Prevenção e tratamento de náuseas e vômitos em cirurgias ou em procedimentos diagnósticos; antipsicótico e ansiolítico.
Contraindicações. Pacientes com prolongamento do intervalo QT, incluindo a síndrome congênita do QT longo e cardiopatas graves.
Posologia. Dose inicial de 2,5 mg/dia, com doses adicionais de 1,25 mg.
Modo de administração. EV ou IM. Com a administração EV, é recomendada monitoração eletrocardiográfica por 2-3 horas após a infusão da droga.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Início de ação:* 30 min.
- *Duração de efeito:* 2-4 h.
- *Biotransformação*: metabolismo hepático.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: 85-90%.
- *Meia-vida*: 2,3 h.
- *Eliminação*: urina (75%) e fezes (22%; 11-50% como droga inalterada).

Ajuste para função hepática e renal. Informação não disponível na literatura consultada.

Efeitos adversos. Prolongamento do intervalo QT, cansaço, ansiedade, tontura, discinesia tardia, sedação, reações distônicas, alucinações, ganho de peso, alopecia, *rash* cutâneo, constipação, náuseas, vômitos, icterícia, disúria, hipotensão ortostática, taquicardia, hipertensão, arritmia, agranulocitose, leucopenia.
Interações. Usar com cautela com outras drogas que prolongam o intervalo QT (antiarrítmicos classe I ou III, algumas quinolonas, algumas fenotiazinas, ciclobenzaprida, pimozida e antidepressivos tricíclicos). Diuréticos, aminoglicosídeos, anfotericina B e ciclosporina podem aumentar o risco de arritmias por depletarem potássio e magnésio. Metoclopramida pode aumentar o risco de sintomas extrapiramidais. Evitar o consumo de álcool.
Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação. Não é recomendado na lactação, pois a secreção no leite materno é desconhecida.

Comentários

- Deve ser usado com extremo cuidado em pacientes com problemas cardíacos.

Metoclopramida

Genérico. Cloridrato de metoclopramida.
Apresentações. Fr de 10 mL com 4 mg/mL; amp 10 mg/2 mL.
Farmácia popular. Metoclopramida (cloridrato).
Apresentações. Cpr de 10 mg; fr de 10 mL susp oral com 4 mg/mL.
Nomes comerciais. Aristopramida®, Enzilon®, Eucil®, Fluccil®, Metoclosan®, Neolasil®, Plabel®, Plagex®, Plamidasil®, Plamivon®, Plasil®, Pramil®.
Apresentações. Cpr de 10 mg; amp 10 mg/2 mL; gts adulto 10 mg/mL; gts ped 4 mg/mL com 10 mL; supositório adulto de 10 mg; supositório ped de 5 mg.
Usos. Tratamento e prevenção de náuseas e vômitos; estimulante do esvaziamento

dariamente, apresentam também afinidade por receptores dopaminérgicos e histaminérgicos, potencializando o efeito antiemético. Além disso, reduzem a excitabilidade do labirinto, diminuindo os impulsos enviados para a zona do gatilho.

Escopolamina (hioscina)

Genérico e apresentações. Butilbrometo de escopolamina (solução 10 mg/mL com 10 ou 20 mL; amp 20 mg/1 mL); butilbrometo de escopolamina + dipirona sódica (fr de 10 ou 20 mL com 6,67 mg/mL + 333,4 mg/mL).
Farmácia popular. Brometo de n-butilescopolamina ou N-metilbrometo de hioscina.
Apresentação. Fr de 20 mL com 10 mg/mL.
Nomes comerciais. Buscopan®, Hiospan®, Uni Hioscin®. *Associado com dipirona:* Atrovex®, Binospan®, Buscopan composto®, Buscoveran®, Dorspan composto®, Escopen®, Espasmodid composto®, Hioariston®, Hiospan composto®, Kindpasm®, Neocopan®. *Associado com paracetamol:* Buscopan plus®.
Apresentações. Drg de 10 mg; amp 20 mg/1 mL ou 20 mg/5 mL; gts 10 mg/mL.
Usos. Antiespasmódico; tratamento das náuseas e vômitos induzidos por cinetose.
Contraindicações. Glaucoma de ângulo fechado, hemorragia aguda, íleo paralítico, obstrução do trato gastrintestinal, tireotoxicose, taquicardia secundária à insuficiência cardíaca congestiva (ICC), miastenia grave.
Posologia. 10-20 mg/dia, VO ou EV, até o máximo de 60-100 mg/dia.
Modo de administração. VO ou EV. Pode ser ingerido com alimentos.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Início de ação:* 30 min-1 h se administrado por VO ou IM; 10 min se EV.
- *Duração de ação:* 4-6 h.
- *Biotransformação*: metabolismo hepático.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: 50%.
- *Meia-vida*: ~5 h.
- *Eliminação*: urina (metabólitos).

Ajuste para função hepática e renal. Não necessita. No entanto, deve ser usada com restrição nestes pacientes devido à maior ocorrência de efeitos adversos no SNC.
Efeitos adversos. Cefaleia, confusão, ataxia, fadiga, amnésia, delírio, insônia, agitação, psicose, tremores, febre, diminuição do leite na lactação, hipotensão ortostática, fibrilação ventricular, palpitação, taquicardia, constipação, disfagia, disúria, xerostomia, visão borrada, dor ocular, midríase, ciclopegia, fotofobia, pele seca, *rash* cutâneo, urticária, fraqueza muscular.
Interações. Aumenta o efeito anticolinérgico de antidepressivos tricíclicos, de anti-histamínicos e de fenotiazinas. Os inibidores da acetilcolinesterase (donezepil, galantamina, rivastigmina, tacrina) podem reduzir o efeito da escopolamina.
Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação. É secretado no leite, recomendando-se o uso com cautela na lactação.

Comentários

- Deve-se evitar a prescrição para idosos sensíveis aos efeitos secundários dos antimuscarínicos.

ANTI-HISTAMÍNICOS

Os antagonistas dos receptores histamínicos H1 são usados para cinetose, doenças vestibulares e em vômitos pós-operatórios. Apesar de menos potentes do que a escopolamina, consistem nos agentes de primeira escolha na profilaxia da cinetose por apresentarem poucas reações

Ajuste para função hepática e renal. Não necessita de ajuste.
Efeitos adversos. Sedação, cefaleia, tontura, fadiga, alucinações, fraqueza, hipotensão, xerostomia, urticária, *rash* cutâneo, convulsões, tremores, visão borrada, reações alérgicas.
Interações. O uso concomitante de depressores do SNC e anticolinérgicos pode potencializar os efeitos adversos da droga. Inibidores da acetilcolinesterase podem reduzir os seus efeitos.
Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação. É secretado no leite, não recomendado na lactação.

Meclizina

Nome comercial. Meclin®.
Apresentações. Cpr de 25 e 50 mg.
Usos. Tratamento de náuseas e vômitos, cinetose e vertigem. Reduz estímulos labirínticos.
Contraindicações. Usar com cautela em pacientes com glaucoma de ângulo estreito, hiperplasia prostática e obstrução pilórica ou duodenal.
Posologia. Antiemético e anticinetótico: 12,5-25 mg, VO, 1 hora antes da viagem; pode-se repetir a dose após 12 horas, se necessário. Vertigem: 25-100 mg, VO, em doses divididas.
Modo de administração. VO. Deve-se administrar uma hora antes da viagem em caso de cinetose.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Início de ação:* ~1 h.
- *Biotransformação*: metabolismo hepático.
- *Meia-vida*: 6 h.
- *Eliminação*: urina, na forma de metabólitos inativos, e fezes, como droga inalterada.

Ajuste para função hepática e renal. Não necessita ajuste.
Efeitos adversos. Sonolência, cefaleia, fadiga, tontura, ansiedade, artralgia, ganho de peso, aumento do apetite, dor abdominal, hepatite, diarreia, hipotensão, taquicardia, broncoespasmo, erupção cutânea.
Interações. O uso concomitante com depressores do SNC, anticolinérgicos e neurolépticos pode potencializar os efeitos tóxicos.
Gestação e lactação. Categoria de risco B na gestação. Não se sabe sobre sua secreção no leite materno, não recomendada na lactação.

Comentários

- Se a vertigem não desaparecer dentro de 1-2 semanas de tratamento com a medicação, aconselha-se suspender seu uso.

Prometazina

Nomes comerciais. Fenergan®, Pamergan®, Profergan®, Prometazol®.
Apresentações. Cpr de 25 mg; amp 50 mg (2 mL) e 25 mg (2 mL); xpe 5 mg/mL de 100 mL ou 120 mL.
Usos. Tratamento de náuseas e vômitos, alergias, vertigem. Também é um sedativo.
Contraindicações. Coma; tratamento de sintomas do sistema respiratório inferior, incluindo asma; crianças menores de 2 anos de idade. Deve ser administrado com cautela nas seguintes situações: supressão da medula óssea, doença cardiovascular grave, glaucoma de ângulo estreito, miastenia grave, doença de Parkinson, síndrome de Reye e história prévia de convulsões.

Posologia

- *Antiemético*: 12,5-25 mg, VO, IM ou EV, em intervalos de 4-6 horas.
- *Alergia*: 12,5 mg, VO, 3x/dia; ou 25 mg/dose, IM ou EV.
- *Sedação*: 12,5-50 mg/dose.

Modo de administração. VO, EV ou IM. Deve-se ter cuidado com a administração

EV, pois pode causar necrose do subcutâneo ou, se infundido em artéria, lesão grave de extremidade. Sem interferência da alimentação.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção*: é rápida e completa a partir do TGI.
- *Pico plasmático:* 4,4 h.
- *Biotransformação*: metabolismo hepático.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: 93%.
- *Meia-vida*: 9-16 h.
- *Eliminação*: urina e fezes, como metabólitos inativos.

Ajuste para função hepática e renal. Não necessita.

Efeitos adversos. Constipação, náusea, vômito, icterícia, confusão, *delirium*, tontura, distonias, nervosismo, sedação, sonolência, insônia, euforia, alucinações, acatisia, desorientação, amenorreia, ginecomastia, impotência, retenção urinária, taquicardia, bradicardia, hipertensão, hipotensão, fotossensibilidade, urticária, pigmentação cutânea, agranulocitose, eosinofilia, trombocitopenia, leucopenia, visão borrada, diplopia, asma, depressão respiratória, tremor.

Interações. O uso concomitante com as seguintes drogas pode potencializar seus efeitos: fluoxetina, paroxetina, quinidina, ritonavir, miconazol, clorpromazina, sertralina, cloroquina, propranolol. A administração com depressores do SNC pode potencializar seus efeitos sedativos. Carbamazepina, fenitoína, fenobarbital e rifampicina podem diminuir os níveis séricos. A prometazina pode inibir os efeitos terapêuticos da bromocriptina e da levodopa.

Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação. Não se sabe sobre sua secreção no leite materno, não recomendada na lactação.

REFERÊNCIAS

Abdelsayed GG. Management of radiation-induced nausea and vomiting. Exp Hematol. 2007;35(4 Suppl 1):34-6.

ASHP Therapeutic Guidelines on the Pharmacologic Management of Nausea and Vomiting in Adult and Pediatric Patients Receiving Chemotherapy or Radiation Therapy or Undergoing Surgery. Am J Health Syst Pharm. 1999;56(8):729-64.

Brunton LL, Lazo JS, Parker KL. Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 11th ed. New York: McGraw-Hill; 2006.

Duncan BB, Schmidt MI, Giugliani ER. Medicina ambulatorial: condutas de atenção primária baseadas em evidências. 3. ed. Porto Alegre: Artmed; 2004.

Fuchs, FD, Wannmacher L, Ferreira MB. Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004.

Jordan K, Schmoll HJ, Aapro MS. Comparative activity of antiemetic drugs. Crit Rev Oncol Hematol. 2007;61(2):162-75.

Lacy CF, Armstrong LL, Goldman MP, Lance LL. Drug information handbook international. 17th ed. Ohio: Lexi-Comp; 2008-2009.

25 ANTIULCEROSOS

Renata Heck
Raquel Scherer de Fraga

A úlcera péptica apresenta alta prevalência na população ocidental (6 a 15%) e se destaca pelo caráter recidivante na ausência de medidas terapêuticas. Consiste em uma perda da integridade da mucosa do estômago e/ou do duodeno, com lesão profunda (penetrando além da muscular da mucosa), secundária à inflamação ativa. É resultado de um desequilíbrio entre os fatores de defesa da mucosa (bicarbonato, muco, prostaglandinas) e os fatores agressivos (ácido, pepsina e infecção pelo *Helicobacter pylori*). Os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) e a infecção pelo *H. pylori* são as causas mais importantes na gênese da doença.

Os objetivos da terapia são a supressão ácida e a erradicação do *H. pylori*. Adicionalmente, os antiulcerosos apresentam um papel na profilaxia da úlcera induzida por AINEs.

Neste capítulo, serão descritos os principais fármacos utilizados na doença ulcerosa péptica e as terapias disponíveis para erradicação do *H. pylori*. É importante ressaltar que os fármacos descritos também são empregados em outras patologias, como na doença do refluxo gastresofágico (DRGE) e a dispepsia funcional.

INIBIDORES DA BOMBA DE PRÓTONS

Os medicamentos dessa classe foram introduzidos no mercado há mais de 25 anos e atualmente são considerados o tratamento de escolha na úlcera péptica. Suas finalidades principais consistem em promover a cicatrização de úlceras gástricas/duodenais e tratar a DRGE. São também indicados no tratamento de distúrbios hipersecretores, como a síndrome de Zollinger-Ellison.

Os inibidores da bomba de prótons agem suprimindo a secreção ácida por meio da inibição do transportador H^+/K^+ATPase na superfície secretora da célula parietal gástrica. A inativação é irreversível, de forma que a produção ácida só retorna após a síntese de novas proteínas transportadoras, promovendo, assim, uma inibição mais prolongada (24 a 48 h) que o tempo de meia-vida do fármaco (30 min-2h e 30 min).

Reduzem em aproximadamente 85 a 95% a secreção diária de ácido, sendo seu pleno efeito obtido após o uso de doses únicas diárias por 2 a 5 dias (tempo necessário para a inibição de 70% das bombas). Todos os fármacos do grupo são muito semelhantes em suas propriedades farmacológicas e possuem, em doses comparáveis, eficácia equivalente. Os bloqueadores da bomba de prótons têm boa tolerância, apresentando poucos efeitos adversos, dentre eles, os principais são náusea, dor abdominal, flatulência, diarreia e cefaleia.

regime de drogas para erradicação do *H. pylori*, hemorragia digestiva alta.

Contraindicações. Hipersensibilidade à droga ou a outros representantes dessa classe farmacológica.

Posologia

- *Úlcera duodenal, DRGE*: 20 mg/dia, pela manhã, por 4-8 semanas.
- *Úlcera gástrica*: 40 mg/dia, por 4-8 semanas.
- *Erradicação do H. pylori*: esquemas com 20-40 mg/dia em associações.
- *Estados hipersecretores*: dose inicial de 60 mg/dia (se doses diárias maiores do que 80 mg, administrar em doses divididas).
- *Prevenção de úlcera de estresse*: 40 mg/dia, por até 14 dias.
- *Hemorragia digestiva alta*: 80 mg EV e então 8 mg/h até a endoscopia.

Modo de administração. VO ou EV. A alimentação interfere na absorção do fármaco, sendo melhor absorvido em jejum, de preferência antes do café-da-manhã. Quando utilizado por sonda nasogástrica, deve ser administrado junto com suco ácido.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Pico plasmático:* ~2 h.
- *Biodisponibilidade*: 30-40%.
- *Biotransformação*: metabolismo hepático, formando metabólitos inativos.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: ~95%.
- *Meia-vida*: 0,5-2 h.
- *Eliminação*: urina (80%) e fezes.

Ajuste para função hepática e renal. Não necessita. Entretanto, deve ser usado com cautela nessas situações.

Efeitos adversos. O fármaco é geralmente bem tolerado, sendo os efeitos adversos pouco frequentes. São eles: cefaleia, tontura, hipotensão, hipertensão, fibrilação atrial, taquicardia, agitação, *rash* cutâneo, hipomagnesemia, hipocalcemia, hipofosfatemia, hipoglicemia, hiponatremia, hipernatremia, hipercalemia, dor abdominal, diarreia, constipação, náuseas, vômitos, flatulência, anemia, trombocitopenia, fraqueza, distúrbio do paladar.

Interações. Inibição hepática do metabolismo de varfarina, fenitoína e benzodiazepínicos metabolizados por oxidação (diazepam, triazolam, midazolam). Aumenta os efeitos da amiodarona, citalopram, fluoxetina, propranolol, sertralina. Diminui a absorção da vitamina B_{12}. Há diminuição do efeito do cetoconazol, carbamazepina, fenitoína, rifampicina, itraconazol. Pode haver interação com outras drogas metabolizadas pelo sistema enzimático do citocromo P450. Antagonistas H2 (cimetidina, ranitidina, famotidina) diminuem a sua ação. O dissulfiram aumenta suas concentrações.

Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação. Não recomendado na lactação.

Comentários

- Não há estudos comprovando a segurança em crianças menores de 2 anos de idade.
- Tratamento prolongado (geralmente mais de 3 anos) pode causar gastrite atrófica e má absorção de vitamina B_{12}. Isso também pode ocorrer com as outras drogas da mesma classe.

Pantoprazol

Genérico. Pantoprazol.

Apresentações. Cpr de 20 e 40 mg; cpr revestidos de 20 e 40 mg; fr-amp de 40 mg.

Nomes comerciais. Combulcer®, Gastropan®, Pantocal®, Pantocal EV®, Pantonax®, Pantopaz®, Pantozol®, Peptovit®, Pyloprazol®, Ziprol®, Zurcal®.

Apresentações. Cpr de 20 e 40 mg; cpr revestidos de 20 e 40 mg; fr-amp de 40 mg.

Usos. Tratamento de úlcera gástrica, úlcera duodenal, DRGE, síndrome de Zollinger-Ellison ou outros estados hipersecretores.

Contraindicações. Hipersensibilidade à droga e a outros representantes da mesma classe.

Posologia

- *Úlcera gástrica, úlcera duodenal, DRGE com ou sem esofagite erosiva*: 40 mg/dia, pela manhã, por 4-8 semanas.
- *Estados hipersecretores*: dose inicial de 80 mg/dia, dividida em duas tomadas.

Modo de administração. VO ou EV. Deve ser administrado em jejum, de preferência antes do café-da-manhã, para otimizar a absorção.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Pico plasmático:* 2,5 h.
- *Biodisponibilidade*: 77%.
- *Biotransformação*: metabolismo hepático, formando metabólitos inativos.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: ~97%.
- *Meia-vida*: 1 h.
- *Eliminação*: urina (71%) e fezes.

Ajuste para função hepática e renal. Não necessita ajuste nessas condições. Não é dialisável.
Efeitos adversos. Dor torácica, cefaleia, insônia, ansiedade, diarreia, flatulência, dor abdominal, náuseas, vômitos, constipação, *rash* cutâneo, hiperglicemia, hiperlipidemia, artralgia, fraqueza, hipertonia, tosse, dispneia. Raramente, angioedema, palpitação, taquicardia, leucocitose, alteração visual, disúria, depressão, disfagia.
Interações. Aumenta os níveis séricos de sertralina, fluoxetina, amiodarona, fenitoína, varfarina. Diminui os níveis séricos de cetoconazol, itraconazol, atazanavir, indinavir. Pode haver interação com outras drogas metabolizadas pelo sistema enzimático do citocromo P450.

Gestação e lactação. Categoria de risco B na gestação. É secretada no leite, não sendo recomendada na lactação.

Comentários

- Não há comprovação da segurança e da eficácia em crianças.

Rabeprazol

Nome comercial. Pariet®.
Apresentações. Cpr revestidos de 10 e 20 mg.
Usos. Tratamento da DRGE; parte de regime de drogas para erradicação do *H. pylori*; tratamento de úlceras duodenais; tratamento de estados hipersecretores (síndrome de Zollinger-Ellison).
Contraindicações. Hipersensibilidade à droga ou a outros fármacos da mesma classe.

Posologia

- *DRGE*: 20 mg, 1x/dia, por 4-8 semanas.
- *Erradicação do H. pylori*: esquema com 40 mg/dia, divididas em 2 doses em associações, por 7 dias.
- *Úlcera duodenal*: 20 mg, antes do café-da-manhã, por 4 semanas.
- *Estados hipersecretores*: 60 mg/dia, em dose única (doses maiores podem ser necessárias).

Modo de administração. VO. A absorção é diminuída se ingerido junto com alimentos gordurosos. Tomar preferencialmente antes do café-da-manhã.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Pico plasmático:* 2-5 h.
- *Biodisponibilidade*: 62%.
- *Biotransformação*: metabolismo hepático, formando metabólitos inativos.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: ~96%.
- *Meia-vida*: 1-2 h.

- *Eliminação*: urina (90%) e fezes.

Ajuste para função hepática e renal. Dano hepático leve a moderado (Child-Pugh A e B) não necessita ajuste; em dano hepático grave, deve ser usado com cautela. Não necessita ajuste para função renal.
Efeitos adversos. Cefaleia é o efeito adverso mais comum (2,4%). Reações mais raras incluem anafilaxia, angioedema, fotossensibilidade, *rash* cutâneo, agranulocitose, anemia hemolítica, trombocitopenia, amnésia, *delirium*, depressão, neuropatia, parestesia, reações extrapiramidais, síncope, disfagia, pancreatite, gota, taquicardia, cálculo renal.
Interações. Aumenta as concentrações de diazepam, citalopram, fenitoína, propranolol, sertralina. Diminui o efeito de cetoconazol, itraconazol, atazanavir, indinavir. Pode haver interação com outras drogas metabolizadas pelo sistema enzimático do citocromo P450. Os seus níveis podem ser diminuídos pelo uso concomitante de carbamazepina, fenobarbital e rifampicina.
Gestação e lactação. Categoria de risco B na gestação. Não há conhecimento sobre a secreção no leite materno, não sendo recomendado na lactação.

ANTAGONISTAS H2

Os antagonistas H2 são principalmente utilizados para promover a cicatrização de úlceras gástricas e duodenais, tratar DRGE não complicada, reduzir a incidência de úlceras secundárias ao uso crônico de AINEs e evitar a ocorrência de úlceras de estresse. Os inibidores da bomba de prótons vêm substituindo o emprego dos antagonistas H2 por serem mais potentes.

> Os antagonistas H2 agem bloqueando os receptores H2 das células gástricas parietais de forma competitiva e reversível, inibindo, assim, a produção de ácido clorídrico.

A eficácia dos representantes da classe é semelhante, apresentando diferenças em relação à potência, à farmacocinética e ao risco de efeitos adversos. São bem tolerados, apresentando baixa incidência (< 3%) de reações adversas, principalmente em idosos e nefropatas. Os principais efeitos colaterais consistem em cefaleia, fadiga, sonolência, diarreia e constipação.

Cimetidina

Genérico. Cimetidina, Cloridrato de cimetidina.
Apresentações. Cpr de 200 e 400 mg.
Nomes comerciais. Carbostride®, Cimedax®, Cimetetax®, Cimetilab®, Cimetinax®, Cimetival®, Cintidina®, Climatidine®, Prometidine®, Tagamet®, Ulcerase®, Ulcimet®, Ulcinax®.
Apresentações. Cpr de 200, 400 e 800 mg; amp com 300 mg de 2 mL; solução oral de 200 mg/5 mL.
Usos. Tratamento de úlcera gástrica, úlcera duodenal, DRGE, síndrome de Zollinger-Ellison e outros estados hipersecretores, além da profilaxia de úlcera de estresse em pacientes criticamente enfermos.
Contraindicações. Hipersensibilidade à droga ou a outros antagonistas H2.

Posologia

- *Úlcera duodenal e úlcera gástrica*: 800 mg/dia, VO, dose única, à noite, ou 400 mg, 2x/dia, por 8 semanas – uso parenteral de 300 mg, a cada 6 h, ou 37,5 mg/h, em infusão contínua (a dosagem deve ser ajustada para manter um pH gástrico ≥ 5).
- *Prevenção de úlcera de estresse*: 50 mg/h, EV, em infusão contínua (a dosagem deve ser ajustada para manter um pH gástrico ≥ 5).
- *Estados hipersecretores*: 300-600 mg, a cada 6h, VO, IM ou EV (não exceder 2,4 g/dia); *DRGE*: 400 mg, 4x/dia, VO, ou 800 mg, 2x/dia, por 12 semanas.

Modo de administração. VO, EV ou IM. Não sofre interferência significativa da alimentação, podendo ser ingerida com as refeições.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Pico plasmático:* 1-2 h.
- *Biodisponibilidade*: 60-70%.
- *Biotransformação*: parcialmente metabolizada no fígado.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: 20%.
- *Meia-vida*: 3,5 h em neonatos; 1,5 h em crianças; 2 h em adultos com função renal normal.
- *Eliminação*: urina (50-60% eliminado de forma inalterada) e fezes.

Ajuste para função hepática e renal. Usar com cautela e em menor dosagem na doença hepática grave devido ao risco de toxicidade do SNC. Depuração de Cr entre 10-50 mL/min: 50% da dose normal. Depuração de Cr < 10 mL/min: 25% da dose habitual. Dialisável em 5-20%, devendo ser administrada dose adicional após diálise.

Efeitos adversos. Cefaleia, vertigem, sonolência, agitação, náusea, vômito, erupções cutâneas e ginecomastia são os mais frequentes. Há aumento dos níveis de transaminases e creatinina, hepatite, pancreatite aguda, estados confusionais, depressão, trombocitopenia, leucopenia, agranulocitose, pancitopenia, anemia aplásica, febre, mialgia, artralgia, taquicardia, bradicardia, vasculite, anafilaxia, alopecia, impotência.

Interações. Inibe o sistema P450 de enzimas hepáticas, acarretando aumento dos níveis de aminofilina, anfetamina, antidepressivos tricíclicos, betabloqueadores, benzodiazepínicos, bloqueadores dos canais de cálcio, ciclosporina, fenitoína, lidocaína, meperidina, metformina, metronidazol, paroxetina, procainamida, quinolonas, risperidona, sulfonilureias, tacrolimus, entre outras. Diminui os níveis de codeína, tramadol, cetoconazol, fluconazol, itraconazol. Diminui a absorção do atazanavir.

Gestação e lactação. Categoria de risco B na gestação. Presente no leite materno, não sendo recomendada na lactação.

Famotidina

Nomes comerciais. Famoset®, Famotid®, Famotil®, Famox®, Famoxil®.

Apresentações. Cpr de 20 e 40 mg.

Usos. Tratamento de úlcera gástrica, úlcera duodenal, DRGE, estados hipersecretores.

Contraindicações. Hipersensibilidade à droga ou a outros antagonistas H2.

Posologia

- *Úlcera duodenal e gástrica*: 40 mg/dia, VO, dose única, à noite, por 4-8 semanas, antes de dormir.
- *DRGE sem esofagite*: 20 mg, 2x/dia, VO, por 6 semanas.
- *DRGE com esofagite erosiva*: 20 ou 40 mg, 2x/dia, por 12 semanas.
- *Estados hipersecretores*: dose inicial de 20 mg, a cada 6 h – incrementos da dose podem ser feitos até 160 mg, a cada 6 h.

Modo de administração. VO. Quando administrado junto às refeições, apresenta maior biodisponibilidade.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Pico plasmático:* 1-3 h.
- *Biodisponibilidade*: 40-50%.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: 15-20%.
- *Meia-vida*: 2,5-3,5 h; estando prolongada na IR.
- *Eliminação*: urina (droga inalterada).

Ajuste para função hepática e renal. Usar com cautela em doença hepática grave. Depuração de Cr < 50 mL/min: adminis-

trar 50% da dose ou aumentar o intervalo de administração para 36-48 h.

Efeitos adversos. Os mais comuns são tontura, cefaleia, diarreia e constipação. Também podem ocorrer desconforto abdominal, anorexia, aumento das enzimas hepáticas, icterícia, vômitos, acne, *rash* cutâneo, alopecia, anafilaxia, angioedema, febre, hipertensão, palpitação, insônia, parestesia, trombocitopenia, neutropenia, prurido.

Interações. Diminui a absorção de cetoconazol e itraconazol. Os níveis de cimetidina podem aumentar. Evitar o consumo de álcool.

Gestação e lactação. Categoria de risco B na gestação. Não recomendado durante a lactação.

Nizatidina

Nome comercial. Axid®.

Apresentações. Cps de 150 e 300 mg.

Usos. Tratamento de úlcera gástrica, úlcera duodenal e DRGE.

Contraindicações. Hipersensibilidade à droga ou a outros antagonistas H2.

Posologia

- *Úlcera duodenal e gástrica*: 150 mg, 2x/dia ou 300 mg, 1x/dia, ao dormir.
- *DRGE*: 150 mg, 2x/dia.

Modo de administração. VO. Não sofre interferência da alimentação, podendo ser ingerida junto às refeições.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Pico plasmático:* 0,5-3 h.
- *Biodisponibilidade*: > 70%.
- *Biotransformação*: metabolismo hepático parcial.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: 35%.
- *Meia-vida*: 1-2 h em pacientes com função renal normal.
- *Eliminação*: 90% na urina (60% na forma inalterada) e o restante nas fezes.

Ajuste para função hepática e renal. Usar com cautela na doença hepática grave. Na IR, ajustar a dose conforme a depuração de Cr: 20 a 50 mL/min: 150 mg/dia; < 20 mL/min: 150 mg, a cada 3 dias.

Efeitos adversos. Os mais comuns são urticária e cefaleia. Ansiedade, insônia, irritabilidade, sonolência, febre, prurido, anorexia, constipação, diarreia, boca seca, flatulência, náuseas e vômitos, icterícia, vasculite, taquicardia ventricular, broncoespasmo, eosinofilia, ginecomastia.

Interações. Diminui a absorção de cetoconazol e itraconazol. Apresenta absorção reduzida se administrada com suco de maçã.

Gestação e lactação. Categoria de risco B na gestação. Usar com cautela na lactação.

Comentários

- No teste Multistix®, o uso de nizatidina pode ocasionar resultado falso-positivo para proteínas urinárias.
- Deve ser administrado com restrição em crianças menores de 12 anos de idade.

Ranitidina

Genérico. Cloridrato de ranitidina.

Apresentações. Cpr de 150 e 300 mg; cpr revestidos de 150 e 300 mg; amp com 50 mg de 2 mL.

Farmácia popular. Ranitidina.

Apresentação. Cpr de 150 mg.

Nomes comerciais. Antak®, Antidin®, Antrox®, Bloculcer®, Label®, Logat®, Neosac®, Pylorid®, Ranidin®, Ranidina®, Ranidine®, Raniflex®, Ranilup®, Ranitil®, Ranitinol®, Ranitrat®, Ranitzen®, Ranytisan®, Ulcerit®, Ulcerocin®, Ulcoren®, Zylium®.

Apresentações. Cpr de 150 e 300 mg; cpr efervescente de 150 e 300 mg; amp de 50 mg; solução oral de 75 mg/5 mL; xpe de 75 mg/5 mL de 120 mL.

Usos. Tratamento de úlcera gástrica, úlcera duodenal, DRGE com ou sem esofagite

erosiva, síndrome de Zollinger-Ellison e outros estados hipersecretores, erradicação do *H. pylori*.

Contraindicações. Hipersensibilidade à droga ou a outros antagonistas H2.

Posologia

- *Úlcera duodenal e gástrica*: 150 mg, 2x/dia, ou 300 mg, 1x/dia, após o jantar, por 4-8 semanas.
- *DRGE sem esofagite*: 150 mg/dia, por 14 dias.
- *DRGE com esofagite erosiva*: 150 mg, 4x/dia, seguido de dose de manutenção de 150 mg, 2x/dia, por 12 semanas.
- *Estados hipersecretores*: dose inicial de 150 mg, 2x/dia, podendo ser ajustada clinicamente até 6 g/dia.
- *Erradicação do H. pylori*: 150 mg, 2x/dia, em esquema de tratamento combinado.

Modo de administração. VO ou EV. A alimentação não interfere na absorção da droga, podendo ser administrada junto às refeições.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Pico plasmático:* 2-3 h após uso oral; < 15 min após uso EV.
- *Biodisponibilidade*: 48-50%.
- *Biotransformação*: metabolismo hepático.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: 15%.
- *Meia-vida*: 2-3 h em indivíduos com função renal normal.
- *Eliminação*: 30% na urina quando administrado VO; 70% quando administrado EV (droga inalterada); o restante é eliminado nas fezes como metabólitos inativos.

Ajuste para função hepática e renal. Não é necessário ajuste para função hepática. Se depuração de Cr < 50 mL/min: dose oral de 150 mg/dia e dose EV de 50 mg/dia. Durante a diálise, administrar o fármaco no término da sessão.

Efeitos adversos. Vertigem, cefaleia, alucinações, sonolência, confusão mental, anemia hemolítica, anemia aplásica, leucopenia, pancitopenia, eritema multiforme, *rash* cutâneo, anafilaxia, vasculite, arritmias, pancreatite, falência hepática.

Interações. Aumenta as concentrações de ciclosporina, fenitoína, gentamicina, midazolam, metoprolol e quinidina. Diminui a absorção de vitamina B_{12}, cetoconazol e itraconazol. Pode alterar os níveis séricos de varfarina, sulfato ferroso e procainamida. Antiácidos podem diminuir a absorção da ranitidina.

Gestação e lactação. Categoria de risco B na gestação. Usar com cautela durante a lactação.

Comentários

- Semelhante à nizatidina, pode ocasionar resultado falso-positivo para proteínas urinárias no teste Multistix®.

PROTETORES DA MUCOSA

Os dois citoprotetores conhecidos são o bismuto (descrito no Capítulo 23 – "Antidiarreicos") e o sucralfato. Os compostos de bismuto são frequentemente prescritos em combinação com antibióticos para o tratamento da erradicação do *H. pylori*. São raramente prescritos apenas como agentes citoprotetores, uma vez que existem drogas mais eficazes para essa finalidade.

O sucralfato consiste em uma associação do octassulfato de sacarose com o hidróxido de polialumínio. Esse complexo é ativado em um pH < 4, transformando-se em um polímero viscoso e pegajoso, que adere às células epiteliais na base da úlcera, ocasionando uma proteção mecânica. Adicionalmente, estimu-

TABELA 25.1
Associações de antiácidos disponíveis no mercado

Nome comercial	Hidróxido de alumínio	Hidróxido de magnésio	Outras associações
Acidex®	X	X	Dimeticona
Alca-Luftal®	X	X	Dimeticona
Alcalone plus®	X	X	Dimeticona
Droxaine®	X	X	Oxetacaína
Engov®	X	–	Ácido acetilsalicílico + cafeína
Gastri-vyr®	X	X	
Gastrobion®	X	X	Dimeticona
Gastroftal®	X	X	Carbonato de cálcio
Gastrogel®	X	X	Dimeticona
Gastrol®	X	X	Carbonato de cálcio
Gaviz®	X	–	Carbonato de magnésio
Gelmax®	X	X	Carbonato de cálcio
Gelusil®	X	X	Dimeticona
Hidroxogel®	X	X	Dimeticona
Kaomagma®	X	–	Pectina + potássio
Kolantyl®	X	X	$Mg_2O_8Si_2$
Maalox plus®	X	X	Dimeticona
Magnésia bisurada®	–	–	Bicarb. de sódio+cálcio+carbonato de bismuto+ magnésio
Mylanta de bolso®	X	X	Dimeticona
Mylanta plus®	X	X	Dimeticona
Simeco plus®	X	X	Dimeticona
Stongel®	X	X	

Ajuste para função hepática e renal. Não necessita de ajuste na IH. Deve ser evitado na IR grave pelo risco de toxicidade. Se administrado a pacientes com depuração de Cr < 25 mL/min, recomenda-se monitoração dos níveis séricos de magnésio.
Efeitos adversos. Hipermagnesemia, diarreia, dor abdominal, hipotensão, fraqueza muscular, depressão respiratória.
Interações. Diminui a absorção de anticolinérgicos, barbitúricos, digoxina, ferro, indometacina, isoniazida, quinidina, quinolonas, tetraciclinas, vitaminas, varfarina.
Gestação e lactação. Categoria de risco B na gestação. Não há conhecimento sobre seus riscos na lactação.

Comentários

- Para evitar as interações farmacológicas, deve ser tomado com 2 h de diferença da ingestão de outros fármacos.

TERAPIA DE ERRADICAÇÃO DO *HELICOBACTER PYLORI*

Na presença de úlcera péptica, há consenso sobre a necessidade de tratamento para erradicação do *H. pylori*. Após a eliminação da bactéria, a taxa de recidiva da úlcera é de apenas 5% (*versus* 60% antes da descoberta do *H. pylori*).

A escolha do tratamento deve considerar a eficácia, os efeitos adversos, a resistência microbiana e o custo das drogas. Os esquemas aprovados para prática clínica apresentam taxas mínimas de erradicação de 80%.

Recomenda-se a combinação de dois ou mais antibióticos (tendo em vista que a monoterapia induz resistência bacteriana), adicionada a um inibidor da produção do ácido gástrico (preferencialmente os inibidores da bomba de prótons).

Os esquemas de antibióticos utilizados incluem amoxicilina, claritromicina, metronidazol, tetraciclina e bismuto coloidal. A associação mais utilizada como tratamento inicial é a combinação de claritromicina + amoxicilina + omeprazol, por sete dias. Esse esquema apresenta uma taxa de erradicação aproximada de 90%, com poucos efeitos adversos e menor custo total.

O sucesso da terapia é comprovado pela ausência do *H. pylori* quatro semanas após o curso dos antibióticos. A possibilidade de reinfecção é pequena, e falhas na erradicação se devem principalmente à resistência microbiana ou ao tratamento realizado de forma inadequada.

Estão descritos, na Tabela 25.2, os esquemas de drogas para erradicação do *H. pylori* e, na Tabela 25.3, as combinações disponíveis no mercado.

TABELA 25.2
Regimes de drogas recomendas para o tratamento da infecção pelo *H. pylori*

Drogas	Doses	Nº de administrações diárias
Amoxicilina +	1.000 mg	2
Claritromicina +	500 mg	2
Inibidor da bomba de prótons	*	2
Bismuto +	120 mg	4
Metronidazol +	500 mg	4
Tetraciclina +	500 mg	4
Inibidor da bomba de prótons OU Bloqueador H2	*/**	2
Claritromicina +	500 mg	2
Metronidazol +	500 mg	2
Inibidor da bomba de prótons OU Bloqueador H2	*/**	2
Amoxicilina +	1.000 mg	2
Metronidazol +	500 mg	2
Inibidor da bomba de prótons	*	2

* Omeprazol: 20 mg; Lansoprazol: 30 mg; Rabeprazol: 20 mg; Esomeprazol: 40 mg.
** Ranitidina: 400 mg.

TABELA 25.3
Associações de fármacos disponíveis no mercado para erradicação do *H. pylori*

Drogas associadas	Nomes comerciais
Amoxicilina (500 mg) + Claritromicina (500 mg) + Omeprazol (20 mg)	Erradic®, Erradic UG®* , Omepramix®*
Amoxicilina (500 mg) + Claritromicina (500 mg) + Lansoprazol (30 mg)	H bacter®, H bacter IBP®*, Helicopac®, Helicopac IBP®*, Pylorikit®, Pyloripac®, Pyloripac IBP®*, Pyloriset®, Pyloritrat®, Pyloritrat® IBP

* Possuem cartela extra do inibidor da bomba de prótons.

REFERÊNCIAS

Brunton LL, Lazo JS, Parker KL. Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 11th ed. New York: McGraw-Hill; 2006.

Duncan BB, Schmidt MI, Giugliani ER. Medicina ambulatorial: condutas de atenção primária baseadas em evidências. 3. ed. Porto Alegre: Artmed; 2004.

Fuchs, FD, Wannmacher L, Ferreira MB. Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004.

Grahan, DY. Therapy of Helicobacter pylori: current status and issues. Gastroenterol. 2000;118 (2 suppl 1):S2-S8.

Lacy CF, Armstrong LL, Goldman MP, Lance LL. Drug information handbook international. 17th ed. Ohio: Lexi-Comp; 2008-2009.

Lai LH, Sung JJ. Helicobacter pylori and benign upper digestive disease. Best Prac and Rese Clin Gastr. 2007;21(2):261-79.

Soll AH. Medical treatment of peptic ulcer disease: practice guidelines [Consensus Statement]. JAMA. 1996;275(8):622-9.

26 LAXANTES

Renata Heck
Raquel Scherer de Fraga

A constipação é uma queixa frequente nos consultórios médicos. Diminuição do número de evacuações, dificuldade para evacuar ou fezes endurecidas fazem parte da clínica de muitos pacientes. A frequência de queixas de constipação é maior em pessoas idosas e em pacientes do sexo feminino.

A constipação, do ponto de vista fisiopatológico, pode ser explicada pela diminuição da velocidade do trânsito colônico e pela dificuldade de eliminação das fezes (alterações funcionais da porção terminal do aparelho digestório). Na maioria dos casos, a etiologia da constipação não é identificada, sendo considerada de origem funcional. No entanto, várias situações podem estar associadas à presença de constipação, devendo-se sempre investigar as causas medicamentosas, neurológicas, endócrinas, psiquiátricas, proctológicas e ambientais.

O tratamento inicial do paciente constipado deve incluir medidas não farmacológicas (aumento da ingestão de fibras, hidratação, formação de hábito evacuatório) antes da introdução de medicamentos.

A escolha dos laxativos tem sido realizada de forma empírica, sem evidências claras sobre a indicação ou vantagens de uma classe sobre outra. É importante ressaltar que os laxantes não devem ser utilizados por tempo prolongado devido ao risco de dependência.

Abordaremos, neste capítulo, as diferentes classes de laxativos, suas indicações, peculiaridades e efeitos adversos.

EXPANSORES DO BOLO FECAL

Este grupo de medicamentos mimetiza farmacologicamente o incremento de fibras alimentares na dieta. São considerados de escolha para o manejo da constipação crônica, porém devem ser inseridos apenas após falha da adequação dietética.

As fibras (naturais ou sintéticas) não são absorvidas nem digeridas pelas enzimas da mucosa intestinal, chegando ao cólon praticamente inalteradas. Apresentam propriedades hidrofílicas, promovendo o amolecimento e o aumento do volume do bolo fecal, de forma a estimular a peristalse. Além disso, no cólon, as fibras são fermentadas pelas bactérias.

O uso de fibras deve obrigatoriamente ser acompanhado de um incremento na quantidade de líquido, ingerida de maneira a evitar obstrução esofágica ou impactação intestinal. Os efeitos adversos são raros, incluindo flatulência, distensão abdominal e cólicas.

Fibras e extratos vegetais

Nomes comerciais. Florlax®, Laxarine®, Laxtam®, Laxette®, Naturetti®, Tamaril®, Tamarine cps®, Tamarine geléia®.
Apresentações. Pote com geleia de 100, 130, 150, 250 e 260 g; cps; gel.
Uso. Constipação crônica; constipação decorrente de viagens prolongadas, gestação, período pós-operatório, entre outros.
Contraindicações. Pacientes com doenças inflamatórias intestinais ou obstrução do trato gastrintestinal (TGI).
Posologia. 1 colher rasa ou 1 cps, VO, 1x/dia.
Modo de administração. VO. Administrar após a última refeição diária.

Parâmetros farmacocinéticos

- Não é absorvido. Estimula fisiologicamente o bom funcionamento intestinal.

Ajuste para função hepática e renal. Não necessita.
Efeitos adversos. Cólicas, vômitos, diarreia. Desaparecem com a suspensão das fibras.
Interações. Não há interações, pois são fibras naturalmente presentes em uma alimentação diária rica em frutas e verduras.
Gestação e lactação. Podem ser utilizadas na gestação e na lactação.

Comentários

- Essas formulações são constituídas por ervas, incluindo sena. Consistem em laxativos estimulantes, que agem promovendo o aumento da atividade peristáltica ou muscular do trato digestivo. Sua aplicabilidade se restringe ao tratamento de constipações ocasionais, não sendo recomendado para uso regular, uma vez que podem provocar dependência laxativa.

Psyllium

Nomes comerciais. Metamucil®, Plantax® (associações).
Apresentações. Pote com 174 g; sachê com 5,85 g.
Usos. Constipação crônica (atônica ou espástica); constipação associada a disfunções retais (hemorroidas, fissuras anais); síndrome do intestino irritável.
Contraindicações. Obstrução do TGI, impactação fecal.
Posologia. 1 sachê (ou uma colher de sobremesa) até 3x/dia.
Modo de administração. VO. Administrar com 2 horas de intervalo da administração de outras drogas. A dose deve ser misturada em um copo de água ou suco. Sempre deve ser ingerido acompanhado de bastante líquido. Deve ser administrado durante ou após as refeições (se ingerido anteriormente pode diminuir o apetite).

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção:* não é absorvido a partir do TGI.
- *Início de ação:* 12-24 h.
- *Pico de ação:* 2-3 dias.

Ajuste para função hepática e renal. Não necessita.
Efeitos adversos. Diarreia, constipação, flatulência, dor abdominal, obstrução intestinal e esofágica, cólicas, broncoespasmo, anafilaxia (após inalação), rinoconjuntivite, irritação da rinofaringe.
Interações. Diminui o efeito dos diuréticos poupadores de potássio, varfarina, nitrofurantoína, tetraciclina e digitálicos. Não deve ser administrado concomitantemente com antidiarreicos ou inibidores da motilidade intestinal pelo risco de obstrução.
Gestação e lactação. Parece seguro na gestação. Não há conhecimento sobre a excreção no leite materno.

Comentários

- Não deve ser usado por mais de uma semana sem acompanhamento médico.
- Crianças de 6-12 anos devem usar metade da dose indicada para adultos.
- Não há segurança comprovada para crianças menores de 6 anos.
- Pode ser usado em diabéticos, pois não contém açúcar.

AMOLECEDORES DO BOLO FECAL

Sais de docusato são amplamente utilizados para manejo da constipação, apesar de não apresentarem resultados satisfatórios na maioria dos casos. Os efeitos adversos são raros e brandos, desaparecendo com a suspensão do fármaco.

O sais de docusato têm a propriedade de diminuir a tensão superficial das fezes, facilitando a sua agregação com água e gordura. Dessa maneira, há um amolecimento do bolo fecal, facilitando a evacuação. Parece haver estímulo secretório da mucosa intestinal e alteração da permeabilidade da mesma.

Docusato

Nome comercial. Humectol®.
Apresentação. Cpr de 60 mg (associado com 5 mg de bisacodil).
Uso. Constipação intestinal com fezes endurecidas. Facilitador da evacuação em pacientes com dificuldades evacuatórias ou naqueles em que se necessita evitar o esforço (como pacientes com infarto agudo do miocárdio).
Contraindicação. Obstrução intestinal.

Posologia

- Crianças menores de 3 anos: 10-40 mg/dia, divididos em até 4 doses.
- Crianças entre 3 e 6 anos: 20-60 mg/dia, divididos em até 4 doses.
- Crianças entre 6 e 12 anos: 40-150 mg/dia, divididos em até 4 doses.
- Adultos: 50-500 mg/dia, divididos em até 4 doses.

Modo de administração. VO. Sem necessidade de cuidados em relação à ingesta com alimentação.

Parâmetros farmacocinéticos

- Apresenta início de ação entre 1-3 dias após iniciado o tratamento.

Ajuste para função hepática e renal. Não necessita.
Efeitos adversos. Diarreia, dor abdominal, cólicas, dispepsia, náuseas, vômitos, gosto amargo na boca.
Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação. Não há conhecimento sobre a excreção no leite materno.

Comentários

- Parece ser inefetivo se utilizado por longo tempo.

LUBRIFICANTES

O óleo mineral é constituído de hidrocarbonetos alifáticos derivados do petróleo. Não deve ser administrado regularmente por longos períodos, pois diminui a absorção de substâncias lipossolúveis, principalmente as vitaminas. Seu efeito adverso mais temido é a pneumonite lipídica. Não deve, portanto, ser administrado em pacientes com risco de aspiração.

O óleo mineral junta-se às fezes, proporcionando seu amolecimento sem causar irritação no trato gastrintestinal ou estimular a peristalse.

Óleo mineral

Nomes comerciais. Nujol®, Óleo Mineral®.
Apresentações. Fr com 100 ou 200 mL.
Usos. Constipação intestinal; preparação para exames diagnósticos e pré-operatórios.
Contraindicações. Obstrução do trato gastrintestinal; pacientes apresentando náuseas, vômitos e dor abdominal sem causa definida; pacientes acamados; crianças menores de 6 anos.

Posologia

- Adultos: 15-45 mL/dia, divididos em até 2 doses. Dose máxima de 150 mL/dia.
- Crianças: 5-20 mL/dia, divididos em até 2 doses.

Modo de administração. VO. A alimentação não interfere no efeito do fármaco.

Parâmetros farmacocinéticos

- É absorvido em apenas uma pequena porção do trato digestivo, sendo praticamente indigerível.

Ajuste para função hepática e renal. Não necessita.
Efeitos adversos. Pneumonite lipídica (aspiração), incontinência anal, prurido anal, vômitos, diarreia, dor abdominal, náuseas.
Interações. Diminui a absorção de anticoagulantes orais cumarínicos, anticoncepcionais orais e digitais. O uso prolongado diminui a absorção das vitaminas lipossolúveis (A, D, E, K).
Gestação e lactação. Contraindicado na gestação (pode causar hipotrombinemia e doença hemorrágica do recém-nascido) e na lactação.

Comentários

- Não deve ser usado por mais de uma semana sem acompanhamento médico.
- Cuidar ao administrar para pacientes idosos, debilitados ou com disfagia, pelo risco de aspiração.

LAXANTES OSMÓTICOS

Os laxantes osmóticos são utilizados em grande escala para a preparação do cólon antes de procedimentos diagnósticos ou cirúrgicos. Deve-se evitar o uso prolongado ou excessivo pelo risco de dependência e distúrbios hidreletrolíticos.

Os laxantes osmóticos constituem-se de moléculas pobremente absorvidas pelo intestino, que osmoticamente retêm água na luz intestinal, aumentando o volume e promovendo o amolecimento do bolo fecal. O aumento do volume leva à distensão das alças intestinais, estimulando a peristalse.

Glicerina

Nomes comerciais. Glicel®, Glicerin®, Supositório de Glicerina®.
Apresentações. Supositório adulto: 1,8-4 g. Supositório infantil: 0,7-1,7 g.
Uso. Constipação. Indicada para provocar evacuações estimulando o hábito diário.
Contraindicações. Obstrução intestinal, apendicite, hemorragia retal, desidratação grave.

Posologia

- Deve ser utilizado um supositório (sempre em dose única e esporádica).

Modo de administração. Via retal. Não necessita de cuidados com alimentação ou administração de outras medicações.

Parâmetros farmacocinéticos

- Apresenta ação local de umectação das fezes e estímulo à evacuação. Não é absorvida. Costuma provocar evacuação alguns minutos após a inserção do su-

positório. Pode-se deixar agindo por até 30 minutos.

Ajuste para função hepática e renal. Não necessita.
Efeitos adversos. Diarreia, flatulência, cólicas, náuseas, vômitos, irritação retal, hiperglicemia, cefaleia, tontura.
Interações. O uso crônico pode diminuir o efeito dos diuréticos poupadores de potássio ou de medicações suplementadoras de potássio. Não deve ser administrado concomitantemente com outros laxantes, pois há potencialização do efeito laxativo.
Gestação e lactação. Não há conhecimento sobre a excreção no leite materno.

Comentários

- Não deve ser utilizado por mais de uma semana sem acompanhamento médico.
- Adultos devem ingerir bastante água com a finalidade de auxiliar o amolecimento das fezes.

Lactulose

Nomes comerciais. Colonac®, Duphalac®, Farlac®, Lactulona®, Pentalac®.
Apresentação. Xpe com 667 mg/mL (120 mL).
Usos. Constipação crônica; adjuvante na prevenção e tratamento da encefalopatia hepática (porto-sistêmica).
Contraindicações. Galactosemia, intolerância à lactose, obstrução intestinal, apendicite.

Posologia

- *Constipação*: 15-30 mL/dia.
- *Encefalopatia hepática*: 20-45 mL/dose, VO, a cada 2-6 h (ajustando para obter-se 2 a 3 evacuações diárias).
- *Constipação infantil*: lactentes: 5 mL/dia; 1-5 anos: 5-10 mL/dia; 6-12 anos: 10-15 mL/dia; > 12 anos: utiliza-se a mesma dosagem para adultos.

Modo de administração. VO. Tomar preferencialmente em dose única pela manhã. Pode ser administrada diluída em água, suco, iogurte, leite ou qualquer outro líquido. A ingesta concomitante de alimentação é permitida.

Parâmetros farmacocinéticos

- Não é absorvida e nem hidrolisada por enzimas intestinais. Eliminada nas fezes. É metabolizada pela flora colônica (bactérias sacarolíticas) a ácido lático, acético e fórmico. Necessita da flora para ativação da droga. Pode demorar de 3-4 dias para início dos efeitos.

Ajuste para função hepática e renal. Não necessita.
Efeitos adversos. Diarreia, flatulência, dor abdominal, cólicas, náuseas, vômitos.
Interações. Diminui o efeito dos antiácidos, da neomicina e de outros laxantes. Antibióticos podem diminuir a ação da lactulona no intestino.
Gestação e lactação. Categoria de risco B na gestação. Não há conhecimento sobre a excreção no leite materno.

Comentários

- Não deve ser utilizada em altas doses em pacientes diabéticos por conter pequenas doses de galactose e lactose, podendo aumentar os níveis sanguíneos de glicose.
- Não deve ser utilizada para preparo do cólon em procedimentos endoscópicos (produz hidrogênio, tendo risco de explosão).
- A lactulose é também utilizada para pacientes com encefalopatia hepática. Ela promove diminuição do pH fecal e, junto ao aumento do trânsito intestinal, faz com que a amônia seja retida na luz, diminuindo sua fração circulante.

Macrogol

Nome comercial. Muvinlax®.
Apresentação. Sachê contendo 13 g de macrogol (adicionado de bicarbonato, cloreto de potássio e cloreto de sódio).
Uso. Constipação intestinal crônica.
Contraindicações. Pacientes com doenças inflamatórias intestinais ativas, obstrução ou perfuração intestinal e sintomas gastrintestinais de etiologia não definida.
Posologia. Deve-se administrar 1-2 sachês/dia. A dose máxima é de 8 sachês/dia, por até 3 dias.
Modo de administração. VO. O sachê deve ser diluído em água, chá ou suco. Administrar preferencialmente pela manhã.

Parâmetros farmacocinéticos

- Não é absorvido.
- Apresenta início de ação entre 12-24 h.

Ajuste para função hepática e renal. Não necessita.
Efeitos adversos. Diarreia, flatulência, dor abdominal, cólicas.
Interações. Não possui interações com outras drogas. Não deve ser administrado concomitantemente com outros fármacos pelo seu efeito laxativo.
Gestação e lactação. Não há estudos sobre a segurança de administração na gestação ou lactação.

Comentários

- Não deve ser prescrito a pacientes com menos de 20 kg.
- Não deve ser usado por mais de duas semanas sem acompanhamento médico.

Manitol

Nome comercial. Manitol 20%®, Solução de manitol a 20%®, Solução de manitol®.
Usos. Em gastrenterologia: preparo do cólon para colonoscopia.
Contraindicações. Hipersensibilidade à droga ou a outros componentes da formulação.
Posologia. Solução de 500 mL de manitol a 20% diluída em 500 mL de suco de laranja ou de limão coados e conservados em geladeira. Ingerir o litro formado em 1 h, aproximadamente 12 h antes do exame.
Modo de administração. VO.

Parâmetros farmacocinéticos

- Age apenas como laxativo osmótico, não sendo absorvido.

Ajuste para função hepática e renal. Não necessita.
Efeitos adversos. Desidratação, náuseas, vômitos.
Interações. Por seu efeito laxativo, diminui a absorção dos demais fármacos utilizados concomitantemente.
Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação. Não há conhecimento sobre a excreção no leite materno.

Comentários

- Devido ao risco de desidratação significativa, deve-se ter extremo cuidado quando utilizado em idosos.

Policarbofila

Nome comercial. Muvinor®.
Apresentação. Cpr de 625 mg.
Usos. Constipação crônica ou funcional, síndrome do intestino irritável, doenças perineais (hemorroidas, fissuras ou abscessos anais).
Contraindicações. Náuseas, vômitos ou dor abdominal sem causa definida; obstrução intestinal.
Posologia. Adultos: 1-2 cpr a cada 12 h. Dose máxima de 6 g/dia.
Modo de administração. VO. Administrar preferencialmente com as refeições ou após elas. Tomar com bastante água (pelo menos 1 copo cheio). Deve ser ingerida

1 h antes ou 2 h após a administração de outros medicamentos a fim de evitar interação.

Parâmetros farmacocinéticos

- Não é absorvida pelo TGI.

Ajuste para função hepática e renal. Não necessita.
Efeitos adversos. Vômitos, diarreia, náuseas, dor abdominal.
Interações. Pode afetar a absorção de tetraciclina, ciprofloxacino e micofenolato.
Gestação e lactação. Utilizar com cautela e sob supervisão médica.

Comentários

- Não deve ser utilizada por mais de uma semana continuamente.

Sorbitol

Nome comercial. Liposic®, Minilax®.
Apresentação. Bisnaga de 10 mL para enema (sorbitol 70% + lauril sulfato de sódio).
Usos. Constipação intestinal (crônica ou eventual); normalização dos hábitos intestinais após puerpério ou no pós-operatório; preparo intestinal para procedimentos diagnósticos.
Contraindicação. Anúria.
Posologia. Enema de 1-2 bisnagas por vez.
Modo de administração. Via retal.

Parâmetros farmacocinéticos

- Pouco absorvido. Metabolismo hepático (metabolizada a frutose).
- Apresenta ação dentro de 15-60 min após aplicação.

Ajuste para função hepática e renal. Não necessita.
Efeitos adversos. Diarreia, dor abdominal, cólicas, náuseas, vômitos, acidose lática, edema, hiperglicemia, boca seca.
Interações. Não produz nem sofre alteração na administração concomitante de outros medicamentos.
Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação. Não há conhecimento sobre a excreção no leite materno.

IRRITANTES OU ESTIMULANTES INTESTINAIS

Esta classe de medicamentos é indicada exclusivamente para constipação refratária a outros tratamentos. Apresentam rápido início de ação, sendo também utilizados para preparo intestinal de procedimentos diagnósticos ou cirúrgicos.

> Os irritantes intestinais agem diretamente nos enterócitos, neurônios entéricos e no músculo liso do trato gastrintestinal. Promovem uma inflamação de baixo grau no intestino delgado ou grosso, levando ao acúmulo de água e eletrólitos na luz intestinal, estimulando também o peristaltismo.

De todas as classes de laxantes, são os que apresentam maior perfil de efeitos adversos, podendo levar à desidratação e ao desequilíbrio hidreletrolítico. Devem ser utilizados sob supervisão médica.

Bisacodil

Nomes comerciais. Bisalax®, Dulcolax®, Fideíne®, Isilax®, Lacto-purga®.
Apresentações. Drg e cpr de 5 mg.
Uso. Constipação intestinal; para facilitar a evacuação em procedimentos diagnósticos e no pré ou pós-operatório.
Contraindicações. Obstrução intestinal; quadros abdominais cirúrgicos agudos; desidratação; síndrome do intestino irritável; retocolite hemorrágica.

Posologia

- *Constipação em adultos*: 5-10 mg/dia.
- *Constipação infantil* (até 10 anos): 5 mg.

- *Procedimentos diagnósticos ou cirurgias*: 10-20 mg na noite anterior ao procedimento.

Modo de administração. VO. Deve ser administrado à noite para obter-se evacuação matinal. A medicação não deve ser mastigada ou triturada, e deve-se evitar o uso de leite ou antiácidos 1 h antes e após a ingestão do medicamento, a fim de evitar a sua ativação estomacal.

Parâmetros farmacocinéticos

- É hidrolisada por enzimas da mucosa intestinal a um composto laxativo de ação local.
- Parte é absorvida e eliminada na bile e na urina, sendo a maior fração eliminada nas fezes.
- Apresenta início de ação em 6-12 h.

Ajuste para função hepática e renal. Não necessita.
Efeitos adversos. Diarreia, dor abdominal, cólicas, angioedema, reações anafiláticas, proctite, hipocalcemia, acidose metabólica, tontura, síncope.
Interações. O uso concomitante de diuréticos ou corticoides pode aumentar o risco de desequilíbrio hidreletrolítico.
Gestação e lactação. Categoria de risco B na gestação. Não há conhecimento sobre a excreção no leite materno.

Comentários

- Não deve ser utilizado diariamente por um período prolongado, necessitando de acompanhamento médico.

Óleo de rícino

Nome comercial. Laxol®.
Apresentação. Fr com 60 mL.
Usos. Constipação intestinal; preparo para procedimentos diagnósticos.
Contraindicações. Obstrução ou perfuração intestinal, pancreatite, sangramento retal.

Posologia

- Adultos: 15-60 mL, em dose única.
- Crianças menores de 2 anos: 1,25-1,75 mL.
- Crianças maiores de 2 anos: 5-15 mL.

Modo de administração. VO. Não deve ser administrado antes de dormir devido ao rápido início de seu efeito. Aconselha-se ser ingerido longe das refeições (de preferência em jejum) para conservar seu efeito laxativo.

Parâmetros farmacocinéticos

- Apresenta início de ação entre 1-6 h.

Ajuste para função hepática e renal. Não necessita.
Efeitos adversos. Cólicas, anorexia, vômitos, diarreia, má absorção de nutrientes.
Gestação e lactação. Contraindicado para gestantes e durante a lactação.

Picossulfato sódico

Nomes comerciais. Diltin®, Guttalax®, Rapilax®.
Apresentação. Fr-gts de 20 mL com 7,5 mg/mL.
Uso. Constipação intestinal; facilitador da evacuação intestinal.
Contraindicações. Obstrução intestinal, quadros abdominais cirúrgicos agudos, doenças inflamatórias agudas do intestino, desidratação grave.

Posologia

- Adultos: 10-20 gts (5-10 mg).
- Crianças menores de 4 anos: 0,5 mg/kg.
- Crianças entre 4 e 10 anos: 5-10 gts (2,5-5 mg).

Modo de administração. VO. Deve ser administrado à noite para obter-se evacuação matinal no dia seguinte.

Parâmetros farmacocinéticos

- É um laxativo de ação local (no cólon).
- A droga é hidrolisada a forma ativa por bactérias colônicas.
- Parte é absorvida e eliminada na bile e na urina, sendo a maior parte eliminada nas fezes.
- Apresenta início de ação em 6-10 horas, tendo seu melhor efeito atingido em até três dias.

Ajuste para função hepática e renal. Não necessita.

Efeitos adversos. Diarreia, dor abdominal, cólicas, angioedema, erupções cutâneas.

Interações. O uso concomitante de diuréticos ou corticoides potencializa o risco de ocorrência de desequilíbrio hidreletrolítico. Pode aumentar a sensibilidade aos glicosídeos cardíacos.

Gestação e lactação. Não é recomendado durante a gestação ou na lactação.

Comentários

- Não deve ser utilizado diariamente por um período prolongado, necessitando de acompanhamento médico.

REFERÊNCIAS

Brunton LL, Lazo JS, Parker KL. Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 11th ed. New York: McGraw-Hill; 2006.

Duncan BB, Schmidt MI, Giugliani ER. Medicina ambulatorial: condutas de atenção primária baseadas em evidências. 3. ed. Porto Alegre: Artmed; 2004.

Fuchs FD, Wannmacher L, Ferreira MB. Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004.

Lacy CF, Armstrong LL, Goldman MP, Lance LL. Drug information handbook international. 17th ed. Ohio: Lexi-Comp; 2008-2009.

Syed H, Tarig SH. Constipation in long-term care. J Am Med Dir Assoc. 2007;8(4):209-18.

Wald A. Chronic constipation: advances in management. Neurogastroenterol Motil. 2007;19(1):4-10.

27 CONTRACEPTIVOS HORMONAIS

Jaqueline Neves Lubianca
Jordana de Fraga Guimarães

A contracepção é uma prática amplamente realizada no mundo inteiro. Dos métodos disponíveis, a anticoncepção hormonal é um dos mais utilizados. Os anticoncepcionais hormonais são altamente eficazes e proporcionaram uma grande mudança cultural e de costumes nas últimas décadas.

O primeiro contraceptivo hormonal introduzido, em 1959, nos Estados Unidos, foi o Enovid® e, desde então, inúmeros avanços importantes ocorreram nessa área. Foi demonstrado que doses hormonais menores poderiam ser utilizadas, diminuindo a incidência de efeitos adversos sem comprometer a eficácia. Novos progestogênios, teoricamente menos androgênicos, foram desenvolvidos (desogestrel, gestodeno, drospirenona). Além disso, novas vias de administração foram lançadas, proporcionando maior adesão e comodidade para as mulheres, entre elas: via intramuscular, cutânea (*patch*), subdérmica (implante), intravaginal (anéis vaginais e dispositivos intrauterinos).

Os contraceptivos hormonais constituem o método contraceptivo reversível mais eficaz – acima de 99% de segurança quando usado corretamente.

Além de serem usados para prevenir uma gestação não desejada, os contraceptivos hormonais são usados também para uma variedade de condições não relacionadas com a concepção, incluindo:

- dismenorreia
- fogachos ou calorões (climatério)
- síndrome pré-menstrual
- anemia secundária a sangramento uterino excessivo – menorragia
- hirsutismo e acne
- mastalgia

HORMÔNIOS SEXUAIS FEMININOS

Os hormônios sexuais femininos – o estrógeno e a progesterona – têm inúmeras funções fisiológicas, incluindo o desenvolvimento dos caracteres sexuais, o controle da ovulação, a preparação do trato reprodutivo para a fertilização e a regulação do metabolismo mineral (efeitos positivos no metabolismo ósseo), dos carboidratos, das proteínas e dos lipídeos.

Os estrógenos são sintetizados pelo ovário e pela placenta. Como os outros esteroides, a substância inicial para a síntese de estrogênios é o colesterol. Os precursores imediatos dos estrógenos são os andrógenos: androstenediona e testosterona. Existem três estrógenos principais nos seres humanos: estradiol, estrona e estriol. O estradiol é o mais potente e o principal estrogênio secretado pelos ovários.

Os estrogênios exercem várias ações metabólicas, incluindo ações mineralocorticoides (retenção de sais e de água) e ações anabólicas discretas. Eles aumentam as concentrações plasmáticas de lipoproteínas de alta densidade (HDL) e reduzem discretamente às de colesterol de baixa densidade (LDL). Também aumentam a coagulabilidade do sangue por aumentarem a síntese de fatores de coagulação, como os fatores II, VII, IX, X e XII, e por diminuírem as proteínas C e S e a antitrombina III. Assim como outros esteroides, o estrogênio liga-se a receptores de estrógeno (RE), denominados RE α e RE β. A ligação é acompanhada de interação dos complexos resultantes com sítios nucleares e efeitos genômicos subsequentes – transcrição de genes (i. e., síntese de proteínas a partir do RNA que foi traduzido com base no DNA) e repressão de genes (inibição da transcrição).

A progesterona é produzida pelo ovário. Ela é secretada pelo corpo lúteo na segunda metade do ciclo menstrual e pela placenta durante a gravidez.

Os equivalentes ao estrogênio e à progesterona produzidos pelo organismo são os hormônios sintetizados e modificados quimicamente para terem biodisponibilidade oral, referidos como estrogênios e progestogênios. Existem dois grupos principais de progestogênios: os mais semelhantes à progesterona (p. ex., acetato de medroxiprogesterona) e os derivados da testosterona (p. ex., desogestrel, etinodiol, gestodeno, noretisterona e norgestrel). Assim como os outros esteroides, os progestogênios atuam sobre receptores intracelulares.

As principais indicações para o uso de estrogênios e progestogênios são a contracepção e a terapia hormonal na menopausa (ver Cap. 28, "Terapia Hormonal no Climatério").

ANTICONCEPCIONAIS ORAIS COMBINADOS

Os anticoncepcionais orais (AO) combinados são formulações de hormônios sintéticos que associam etinilestradiol (EE) a diversos progestogênios (desogestrel, gestodeno, levonorgestrel, ciproterona, drospirenona, norgestrel, noretisterona, linestrenol e clormadinona).

De acordo com a concentração de hormônios nos comprimidos da cartela, eles podem ser classificados em:

- Monofásicos – a mesma concentração em todos os comprimidos da cartela;
- Bifásicos – há duas concentrações nos comprimidos da cartela;
- Trifásicos – há três concentrações diferentes nos comprimidos da cartela.

Os trifásicos não apresentam nenhuma vantagem em relação aos monofásicos, não havendo justificativas plausíveis para seu emprego.

Uma outra forma de classificar os AO combinados é por meio de gerações, que são determinadas por critérios cronológicos (momento em que foram lançados no mercado farmacêutico), pela dose do etinilestradiol e pelo tipo de progestogênio. Ressalta-se que não há consenso entre as diferentes publicações e que a classificação aqui apresentada é apenas uma delas (Quadro 27.1). Além desses, há os chamados AO de dose ultrabaixa, os quais combinam EE 15 μg + gestodeno 60 μg, com eficácia e perfil de efeitos adversos – exceto quanto ao controle do ciclo, que é pior com essa formulação – similares aos AO de 2ª e 3ª geração.

Os AO combinados agem impedindo a ovulação por inibição da secreção de gonadotrofinas pela hipófise por meio de retroalimentação negativa sobre o eixo hipotálamo-hipófise-gônadas. O componente progestogênico inibe predominantemente a secreção de hormônio luteinizante (LH), impedindo o pico desse hormônio, necessário para a ovulação. Já o componente estrogênico age predominantemente sobre o hormônio folículo-estimulante (FSH), impedindo o desenvolvimento folicular e a emergência do folículo dominante. O estrogênio ainda apresenta duas outras funções: estabilizar o endométrio, evitando a descamação irregular (*spotting*) e potencializar a ação do progestogênio, pelo aumento dos receptores intracelulares para esse hormônio. O efeito progestacional sobre o LH é o principal determinante da eficácia, mesmo nas pílulas combinadas. Efeitos que secundariamente contribuem para anticoncepção são: alterações do muco cervical, que se torna hostil à ascensão dos espermatozoides; diminuição da motilidade tubária; e endométrio não receptivo à nidação. Todas essas ações aumentam a eficácia contraceptiva, e, devido a essa grande variedade de ações, os AO constituem-se em um método altamente seguro, mesmo em casos de esquecimento esporádico de algum comprimido.

ESCOLHA DO ANTICONCEPCIONAL ORAL COMBINADO

A escolha do AO deve levar em conta potenciais vantagens de cada combinação existente. Não existe atualmente nenhuma justificativa para o emprego de AO de primeira geração, pois estudos epidemiológicos demonstraram que aqueles com menos de 50 μg de EE (inclusive os com 15 μg de EE) pos-

QUADRO 27.1
Classificação em gerações dos AO combinados

Primeira geração: AO com 50 µg ou mais de EE.

Segunda geração: AO com 35 ou 30 µg de EE, associado a levonorgestrel ou ciproterona.

Terceira geração: AO com 30 µg ou menos de EE, associado a progestogênios de terceira geração, como desogestrel, gestodeno ou norgestimato.

Obs.: provavelmente serão chamados AO de quarta geração aqueles combinados com drospirenona.

Fonte: Corleta; Capp, *Ginecologia no Consultório*, 2008.

suem a mesma eficácia contraceptiva, com definido menor risco de fenômenos tromboembólicos e cardiovasculares.

Ao comparar-se AO com diferentes concentrações de EE (35 μg, 30 μg, 20 μg ou 15 μg), observa-se que eles apresentam perfil de efeitos adversos similares. A principal vantagem da redução hormonal seria uma provável redução do risco cardiovascular, mas não existem estudos comparativos avaliando a superioridade de compostos de dose baixa (20 μg de EE) ou ultrabaixa (15 μg de EE) em desfechos relevantes.

Em relação aos AO de terceira geração, deve-se considerar o fato de apresentarem teoricamente menor androgenicidade (redução de acne, oleosidade e queda de cabelo, oleosidade da pele), porém o dobro de risco de fenômenos tromboembólicos quando comparados com os de segunda geração.

A eficácia contraceptiva é medida através do índice de Pearl, que representa o número de gestações que ocorreram em 100 usuários do método pelo período de 1 ano.

Para mulheres com acne e hirsutismo, o tratamento com qualquer AO combinado de baixa dose produz resposta clínica similar, especialmente ao longo do tempo. A ciproterona tem sido considerada o progestogênio de referência, por possuir o menor efeito androgênico.

A drospirenona difere dos demais progestogênios por ser um análogo da espironolactona, tendo ação antimineralocorticoide, como a progesterona endógena. As suas propriedades bioquímicas e farmacológicas são as que mais se parecem com a progesterona endógena. Isso determina menor reabsorção de sódio e maior diurese, reduzindo a retenção de líquidos e os sintomas relacionados a esse efeito (aumento de peso, edema, dor e intumescimento das mamas). Entretanto, em estudos clínicos, não mostrou benefícios, a longo prazo, quanto à perda de peso e à melhora dos sintomas de retenção hídrica. Considerado como antiandrogênico, estaria indicada em casos de mulheres com acne e seborreia.

Devido a sua eficácia e o perfil de efeitos adversos, os AO monofásicos, com baixas doses de estrogênios (< 35 µg) e combinados com levonorgestrel são os AO de escolha.

Os AO combinados resultam em melhora das características androgênicas. O estrogênio suprime o LH (com consequente redução de androgênios ovarianos – testosterona e androstenediona) e aumento da proteína carreadora de hormônios sexuais (SHBG) induzida pelo estrogênio, com diminuição da fração livre da testosterona.

RISCOS DOS ANTICONCEPCIONAIS HORMONAIS COMBINADOS

O uso de AO combinados está associado a baixo risco relativo e absoluto de doença cardiovascular e cerebrovascular em mulheres saudáveis. O aumento da incidência de doença cardíaca isquêmica está associado com formulações com

> 50 μg de EE e em mulheres com fatores de risco cardiovascular (hipertensão arterial sistêmica [HAS], dislipidemia, diabete melito, tabagismo, obesidade).

O EE presente nos AO combinados determina um efeito dose-dependente em diversos fatores de coagulação, levando a um aumento da coagulação. Tal efeito é de pequena repercussão em mulheres saudáveis, pois há pequeno aumento no risco absoluto do evento, infinitamente menor do que aquele esperado para a gestante. De qualquer forma, o maior risco de acidentes trombo-embólicos ocorre nos primeiros anos de uso dos AO, não havendo forte justificativa para troca de AO em pacientes que já os iniciaram e estão bem adaptadas. Para pacientes com perfil de risco para trombose venosa profunda – TVP (sedentarismo, história familiar de TVP e/ou embolia pulmonar, obesidade), entretanto, deve-se preferir sempre as combinações com levonorgestrel.

Também está bem estabelecida a maior incidência de HAS nas usuárias de longa data, especialmente as formulações de AO de maiores dosagens. Outras condições a que o uso dos AO combinados predispõe são aumento do câncer de mama, cálculo biliar, adenoma hepático e carcinoma hepatocelular.

Os efeitos adversos atribuídos aos estrogênios são cefaleia, náusea, vômitos, irritação, cãibra e flatulência; ao composto progestogênico são atribuídos fadiga, depressão, alteração da libido, acne, *rash* e aumento de peso. Esse último não foi estabelecido por meio de evidências científicas, mas é uma queixa frequente entre as mulheres usuárias e um importante fator de descontinuidade. É importante reforçar que a maioria dos AO não determina modificações significativas do peso corporal a longo prazo, e que, se isso ocorrer, outros motivos deverão ser investigados.

Farmácia popular. Etinilestradiol + levonorgestrel.

Apresentação. Drg de 0,03 mg + 0,15 mg.

Nomes comerciais e apresentações. Ver Tabelas 27.1 e 27.2.

Usos. Os AO combinados estão preferentemente indicados para mulheres sadias, não fumantes, com menos de 35 anos de idade e que desejam evitar a gestação. Muitos dos efeitos nocivos desses fármacos se expressam predominantemente quando há condições adicionais de risco, como tabagismo, idade superior a 35 anos, obesidade e hipertensão. A Comissão sobre Fertilidade e Saúde Materna da Food and Drug Administration (FDA) recomendou que mulheres sadias com mais de 40 anos podem continuar usando AO, de preferência com baixas concentrações de estrogênios e com progestogênios de perfil de risco conhecido. Além dos efeitos contraceptivos, deve-se considerar que os AO também apresentam efeitos benéficos à saúde (Quadro 27.2).

Índice de Pearl

Número de gestações/100 mulheres/ano

Falha teórica (eficácia)	Falha de uso (efetividade)
0,01	2,0

Das gestações que ocorrem durante o uso, poucas podem ser atribuídas à falha do método. Na maioria dos casos, a concepção ocorreu por irregularidade na tomada ou por má absorção do fármaco (vômitos, gastrenterite, colite ulcerativa, doença de Crohn, interações com indutores enzimáticos que reduzem a concentração plasmática dos AO).

TABELA 27.1
Anticoncepcionais orais monofásicos disponíveis no Brasil

Estrogênio (mg) + Progestogênio (mg)	Nomes comerciais
Orais monofásicos de 21 comprimidos	
EE 0,02 + Desogestrel 0,15	Femina®, Gestradiol®, Malu®, Mercilon®, Minian®, Primera®
EE 0,02 + Gestodeno 0,075	Allestra 20®, Diminut®, Femiane®, Ginesse®, Harmonet®, Previane®, Tamisa®
EE 0,02 + Levonorgestrel 0,1	Level®, Miranova®
EE 0,03 + Clormadinona 2	Belara®
EE 0,03 + Desogestrel 0,15	Microdiol®, Primera 30®
EE 0,03 + Gestodeno 0,075	Gynera®, Minulet®, Tamisa 30®
EE 0,03 + Levonorgestrel 0,15	Ciclo 21®, Ciclofemme®, Concepnor®, Gestrelan®, Levordiol®, Nociclin®
EE 0,03 + Levonorgestrel 0,25	Microvlar®, Nordette®, Normamor®
EE 0,035 + Ciproterona 2	Artemidis 35®, Ciprane®, Diane 35®, Diclin®, Ferrane 35®, Selene®
EE 0,05 + Levonorgestrel 0,25	Evanor®, Neovlar®
EE 0,05 + Norgestrel 0,5	Anfertil®
EE 0,05 + Noretisterona 0,25	Ciclovulon®
EE 0,03 + Drospirenona 3	Yasmin®
EE 0,02 + Drospirenona 3	Yaz®
Orais monofásicos de 24 ou 28 comprimidos	
EE 0,015 + Gestodeno 0,06	Adoless® (28 cpr), Minesse® (24 cpr), Mínima® (28 cp), Mirelle® (24 cpr), Siblima® (24 cpr)
EE 0,02 + Drospirenona 3	Yaz® (24 cpr)
EE 0,03 + Drospirenona 3	Elani® (28 cpr)
EE 0,03 + Gestodeno 0,075	Gestinol® (28 cpr), Micropil® (28 cpr)
EE 0,03 + Levonorgestrel 0,25	Levordiol® (28 cpr)
EE 0,05 + Linestrenol 1	Anacyclin® (28 cpr)

TABELA 27.2
Anticoncepcionais orais bifásicos e trifásicos disponíveis no Brasil

Nome comercial	Apresentação
Orais bifásicos	
Gracial®	7 cpr EE 0,04 + Desogestrel 0,025 15 cpr EE 0,03 + Desogestrel 0,125
Mercilon conti®	21 cpr EE 0,02 + Desogestrel 0,15 5 cpr EE 0,01 2 cpr placebo
Orais trifásicos	
Trinordiol®	6 cpr EE 0,03 + Levonorgestrel 0,05 combinado 21 cpr ativos 5 cpr EE 0,04 + Levonorgestrel 0,075 10 cpr EE 0,03 + Levonorgestrel 0,125
Triquilar®	6 cpr EE 0,03 Levonorgestrel 0,05 combinado 21 cpr ativos 5 cpr EE 0,04 Levonorgestrel 0,075 10 cpr EE 0,03 Levonorgestrel 0,125

QUADRO 27.2
Benefícios associados ao uso de AO

Redução do volume e da duração do sangramento menstrual
Redução da dismenorreia
Melhora da acne e do hirsutismo
Melhora da endometriose
Redução de sintomas climatéricos
Redução no risco de câncer de ovário:
- 1 ano = redução de 10-12%
- 5 anos = redução de 50%
- 10 anos = redução de 80%

Redução no risco de câncer de endométrio:
- 4 anos = redução de 56%
- 8 anos = redução de 67%
- 12 anos = redução de 72%

Redução no risco de câncer de cólon

Fonte: Corleta; Capp, *Ginecologia no Consultório*, 2008.

Contraindicações. Ver Quadro 27.3.

Posologia

Orais monofásicos de 21 comprimidos

- *1ª cartela* – Tomar o primeiro comprimido no 1º dia do ciclo (dia de início da menstruação). Seguir com 1 comprimido por dia durante 21 dias; após, pausa de 7 dias.
- *Demais cartelas* – Reiniciar no 8º dia de pausa (iniciar no mesmo dia da semana da primeira cartela). Tomar 1 comprimido por dia durante 21 dias. Interromper por 7 dias e reiniciar nova cartela no 8º dia de pausa.

Orais monofásicos de 24 comprimidos

- 1ª cartela – tomar o primeiro comprimido no 1º dia do ciclo (dia de início da menstruação). Seguir com 1 comprimido por dia durante 24 dias; após, pausa de 4 dias.
- Demais cartelas – Reiniciar no 5º dia de pausa, tomar 1 comprimido por dia durante 24 dias. Interromper por 4 dias e reiniciar nova cartela no 5º dia de pausa.

Orais monofásicos de 28 comprimidos

- Tomar 1 comprimido por dia durante 28 dias, começando no 1º dia da menstruação. Iniciar nova cartela imediatamente ao último comprimido da anterior (não há pausa).

Orais bifásicos

- Gracial® – Tomar 1 comprimido por 22 dias, começando pelos azuis. Fazer pausa de 6 dias e reiniciar nova cartela no 7º dia de pausa.
- Mercilon Conti® – Tomar 1 comprimido por dia durante 28 dias, começando no 1º dia da menstruação. Não há pausa; iniciar nova cartela após o último comprimido da anterior.

QUADRO 27.3
Contraindicações ao uso de AO combinados

Absolutas	Relativas
Doença tromboembólica atual ou prévia	Enxaqueca
HAS grave ou de difícil controle	Hipertensão arterial leve
Doença vascular encefálica	Uso de anticonvulsivantes
Infarto do miocárdio	Diabete melito
Doença cardíaca isquêmica	Doença biliar e icterícia obstrutiva relacionada a uso prévio de contraceptivos
Vasculopatia diabética	Lactação
Excesso de peso acima de 50% do peso ideal	
Idade acima de 45 anos	
Consumo de mais de 40 cigarros por dia	
Hepatite infecciosa (até seis meses após a normalização da função hepática)	
Hepatite crônica ativa	
Cirrose, câncer de fígado	
Câncer de mama	
Outras neoplasias dependentes ou responsivas a hormônios	
Sangramento vaginal anormal não diagnosticado	
Suspeita de gestação	

Fonte: Corleta; Capp, *Ginecologia no Consultório*, 2008.

Orais trifásicos:

- Triquilar® e Trinordiol® – Tomar 1 comprimido por dia durante 21 dias. Fazer pausa de 7 dias e iniciar nova cartela no 8º dia.

Orientações adicionais

1. Não reiniciar o uso de AO se não houver fluxo menstrual, pelo perigo de gestação em curso, cujo diagnóstico deve ser estabelecido.
2. Procurar aconselhamento médico em caso de aumento da pressão arterial, surgimento de enxaqueca importante, dores ou edema em membros inferiores ou outras manifestações importantes de doença.
3. Não suspender os AO devido ao aparecimento de sintomas menores no início do uso, pois há tolerância a esses efeitos após 1 a 2 ciclos.
4. Não fazer pausa anual para preservar a ovulação, pois, mesmo em uso prolongado, a pílula é medida reversível.
5. Suspender o uso apenas quando houver desejo de engravidar. Não há retardo no retorno da fecundidade.
6. Substituir durante 3 ciclos as formulações de menor para as de maior dosagem quando houver ausência de fluxo menstrual (excluída gravidez) ou sangramento intermenstrual.

Esquecimento

Em caso de esquecimento de um comprimido por menos de 12 horas, tomar o comprimido esquecido assim que lembrar (inclui a possibilidade de tomar dois comprimidos de uma só vez) e o seguinte no horário habitual – não há perda de eficácia.

Em caso de esquecimento de um comprimido por mais de 12 horas, a pro-

teção contraceptiva pode ser reduzida. Se mais de um comprimido de uma mesma cartela for esquecido, menor será o efeito do AO. Para casos de esquecimento de contraceptivos por mais de 12 horas, deve-se ter em mente duas regras básicas:

a) a ingestão de comprimidos nunca deve ser esquecida por mais de quatro dias;
b) são necessários sete dias de ingestão contínua de comprimidos para que haja supressão do eixo hipotálamo-hipófise-ovário.

- Esquecimento na primeira semana de uso: tome o comprimido esquecido assim que lembrar e continue a tomar os próximos no horário habitual. Utilize métodos de barreira nos próximos sete dias; se teve relações sexuais na semana anterior ao esquecimento do comprimido, há possibilidade de engravidar – consulte o médico.
- Esquecimento na segunda semana de uso: tome o comprimido esquecido assim que lembrar e continue a tomar os próximos no horário habitual. A proteção do anticoncepcional estará mantida. Não é necessário utilizar métodos de barreira.
- Esquecimento na terceira semana de uso: há duas opções, sem a necessidade de utilizar outro método anticoncepcional:

  a) tome o comprimido esquecido assim que lembrar e continue a tomar os próximos no horário habitual. Inicie nova cartela assim que terminar a atual, sem pausa entre elas. O sangramento provavelmente ocorrerá apenas no término da segunda cartela, mas poderá ocorrer *spotting*;
  b) pare a cartela atual, faça pausa de quatro dias ou menos, contando o dia no qual esqueceu de tomar o comprimido, e inicie nova cartela.

Modo de administração. VO. Recomenda-se administrar no mesmo horário do dia, o que facilita a adesão ao se tornar um hábito rotineiro. Se ocorrerem náuseas, administrar com os alimentos ou imediatamente ao deitar.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção*: é completa e rápida a partir do trato gastrintestinal (TGI).
- *Biodisponibilidade*: 38-55%. Sofrem metabolismo de primeira passagem.
- *Biotransformação*: metabolismo hepático. O EE é metabolizado no fígado, transformando-se em estrona e estradiol.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: 50-97%.
- *Eliminação*: urina e fezes na forma de metabólitos.

Ajuste para função hepática e renal. Na insuficiência hepática (IH), os AO combinados são contraindicados. Também estão contraindicados na fase aguda da hepatite A, até seis meses após a normalização dos testes. Não há *guidelines* específicos disponíveis para as usuárias com insuficiência renal (IR).

Efeitos adversos. Náusea e vômito, dor nas mamas, cefaleia, enxaqueca, leucorreia, alteração da libido, depressão, fadiga e irritabilidade, acne, hirsutismo, cloasma, amenorreia pós-pílula, aumento ou diminuição de apetite e peso, retenção hídrica, aumento da pressão arterial e da coagulabilidade sanguínea, desadaptação das lentes de contato, queda de cabelo, icterícia colestática, eczema, urticária, fotossensibilidade, piora do lúpus eritematoso sistêmico (LES), aumento da incidência de adenoma hepático.

Interações. Anticonvulsivantes que são indutores de enzimas (carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, primidona) podem diminuir os níveis de AO. Há antagonismo parcial dos efeitos hipoglicêmicos das insulinas e dos antidiabéticos orais; há

antagonismos dos efeitos fármacos anti-hipertensivos e diuréticos. Os níveis de corticosteroides são aumentados. A rifampicina é o antimicrobiano comprovadamente implicado na redução da eficácia dos AO.

Gestação e lactação. A categoria de risco na gestação é X, embora não tenham sido relatados casos de malformação congênita quando AOs foram ingeridos inadvertidamente durante os primeiros meses de gestação. Não foram relatadas alterações em fetos de mulheres que engravidaram após o primeiro mês de descontinuação da pílula. Os AO combinados são contraindicados na lactação, por provável diminuição do volume de leite materno.

Comentários

- Adolescentes devem esperar no mínimo dois anos após a menarca para iniciar o uso de AO, pelo risco de soldagem precoce das epífises ósseas. Entretanto, esse efeito deve ser cotejado com a chance de gravidez a que está exposta a paciente, considerando as potenciais implicações.
- Usuárias de AO devem ser avaliadas após os três primeiros meses de uso e, subsequentemente, a cada 6-12 meses, na busca de efeitos adversos menores, controle de pressão arterial e peso.
- Nas cirurgias eletivas, recomenda-se a suspensão dos AO e a substituição por outro método por um mês para minimizar o risco de tromboembolismo no pós-operatório. Obviamente isso deve ser cotejado com o risco potencial de gestação e a possibilidade de uso de heparina, em doses profiláticas (heparina não fracionada, 5.000 UI, de 12/12 horas) no pós-operatório.
- Se ocorrer vômitos e diarreia até 4 horas após a ingesta do comprimido, o efeito contraceptivo pode ser prejudicado.

MINIPÍLULAS

As minipílulas são compostas apenas de progestogênio, como o desogestrel, o levonorgestrel, a noretisterona e o linestrenol. São indicadas, principalmente, para mulheres que não devem usar os AO combinados e durante a amamentação devido ao fato de não interferirem na secreção de leite materno. A eficácia é ligeiramente menor (99%) com esses contraceptivos hormonais.

As pílulas de progesterona agem espessando o muco cervical (reduz a penetração do esperma) e inibindo a implantação do embrião no endométrio. As concentrações de progestogênios encontradas em minipílulas são insuficientes para bloquear a ovulação exceto para pílulas com desogestrel.

O uso contínuo de minipílulas durante a amamentação associou-se a um maior risco de desenvolver precocemente diabete melito tipo 2 em pacientes com diabete gestacional prévio. Não há evidências de que esses agentes aumentem o risco de eventos tromboembólicos.

Farmácia popular. Noretisterona.
Apresentação. Cpr de 0,35 mg.
Nomes comerciais e apresentações. Cerazette® (desogestrel, 0,075 mg, 28 cpr), Exluton® (linestrenol, 0,5 mg, 28 cpr), Micronor® (noretisterona, 0,35 mg, 35 cpr), Minipil® (levonorgestrel, 0,03 mg, 35 cpr), Norestin® (noretisterona, 0,35 mg, 35 cpr).
Usos. Prevenção da concepção em mulheres que apresentam intolerância ou contraindicação formal ao uso de estrogênios e durante a amamentação.

Índice de Pearl

Número de gestações/100 mulheres/ano

Falha teórica (eficácia)	Falha de uso (efetividade)
1	2,5

Contraindicações. Diabete melito (DM) gestacional prévio; uso concomitante com drogas que aceleram o metabolismo hepático, como carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, topiramato, rifampicina, nevirapina; gestação.
Posologia. 1 comprimido, 1x/dia, ininterruptamente. A primeira cartela deve ser iniciada no primeiro dia da menstruação. Quando prescritas no puerpério de mulheres que amamentam, podem ser iniciadas logo após o parto ou, no mínimo, 14 dias antes do retorno da atividade sexual.

Esquecimento

- Se houver mais de 3 horas de atraso na tomada da pílula, um método adicional deverá ser empregado por 48 horas.
- Se a paciente esquecer 1 ou 2 comprimidos, deve tomar um assim que lembrar e outro no horário habitual, utilizando métodos adicionais até que 14 comprimidos tenham sido tomados.

Modo de administração. VO; administrar sempre no mesmo horário. A eficácia contraceptiva pode ser perdida em 27 horas após a última dose.
Parâmetros farmacocinéticos. Ver Anticoncepcionais orais combinados.
Ajuste da dose conforme função hepática e renal. Não há *guidelines* específicos disponíveis para as usuárias com IR ou IH.
Efeitos adversos. Sangramento irregular (com o tempo, os episódios de escape diminuem), amenorreia (com o uso prolongado), fadiga, depressão, alteração da libido, acne, *rash*, aumento de peso.
Interações. Anticonvulsivantes que sejam indutores de enzimas (carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, primidona, topiramato) podem diminuir os níveis de anticoncepcionais.
Gestação e lactação. Categoria de risco X na gestação. É secretado no leite materno, é compatível e não inibe a secreção de leite.

ANTICONCEPÇÃO DE EMERGÊNCIA – PÍLULA DO "DIA SEGUINTE"

A anticoncepção de emergência é aquela empregada para prevenir a gravidez após uma relação sexual que ocorreu na ausência de contracepção. Outras indicações de uso dessa pílula seriam o uso incorreto dos métodos anticoncepcionais e em casos de violência sexual. Tem sido subutilizada em todo o mundo, contribuindo para a manutenção de abortos sem segurança. A eficácia desse método é alta quando usada até 72 horas após a relação sexual desprotegida, sendo de aproximadamente 85%.

Múltiplos mecanismos provavelmente contribuem para a eficácia da anticoncepção de emergência. A ovulação é inibida ou atrasada; há alterações nas condições de receptividade do endométrio e no transporte tubário. O método não interrompe a gestação após a implantação.

Farmácia popular. Levonorgestrel.
Apresentação. Cpr de 0,75 mg.
Nomes comerciais. Diad®, Minipil-2®, Pilem®, Poslov®, Postinor-2®, Postinor uno®, Pozato®, Pozato Uni®, Previdez®, Prevyol-2®.
Apresentações. Cpr de levonorgestrel 0,75 mg (2 cpr) ou de 1,5 mg.
Usos. Relação sexual com ausência de contracepção, uso incorreto de métodos anticoncepcionais, violência sexual.
Contraindicação. Hipersensibilidade aos componentes da fórmula.
Posologia. Para o uso de 2 comprimidos (cpr com 0,75 mg): tomar o primeiro tão logo quanto possível, idealmente até 72 horas após a relação sexual desprotegida. O segundo comprimido de 0,75 mg deve ser administrado em 12 horas após a primeira dose. Para uso de dose única (cpr com 1,5 mg): tomar 1 comprimido tão logo quanto possível, idealmente até 72 horas. As duas formulações podem ser

utilizadas até 5 dias após a relação sexual, porém com menores taxas de sucesso.

Parâmetros farmacocinéticos. A absorção oral é rápida e completa. Liga-se intensamente à albumina e às globulinas carreadoras de hormônios sexuais. É metabolizado no fígado, transformando-se em metabólitos inativos, os quais são excretados primariamente na urina.

Ajuste da dose conforme função hepática e renal. Não há *guidelines* específicos disponíveis para as usuárias com IR ou IH.

Efeitos adversos. Náuseas, vômitos, alterações no ciclo menstrual, aumento da sensibilidade nas mamas, cefaleia, dor abdominal, tontura.

Interações. Anticonvulsivantes que sejam indutores de enzimas (carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, primidona) podem diminuir os níveis de anticoncepcionais, reduzindo sua eficácia.

Gestação e lactação. Categoria de risco X na gestação. É secretado no leite materno, é compatível e não inibe a secreção de leite. Não há relatos de que apresente risco de teratogenicidade caso haja falha do método.

Comentários

- A administração até 120 horas após a relação sexual ainda conferiu proteção, embora, quanto maior o tempo decorrido, menor o efeito protetor.
- Administrar a primeira dose após 72 horas da relação sexual aumenta as chances de gestação em 50%, mas a tentativa de evitá-la ainda deve ser proposta diante de pequena ocorrência de efeitos adversos.

ADESIVO TRANSDÉRMICO

O adesivo transdérmico, que associa estrogênio e progestogênio, é uma importante alternativa para mulheres esquecidas, pois é necessária apenas a troca semanal do produto. Como flutuações diárias são evitadas, esses níveis sanguíneos conseguem manter a eficácia contraceptiva mesmo se houver um atraso de dois dias na troca do adesivo.

O mecanismo de ação obviamente é o mesmo dos AO: supressão da ovulação, supressão do desenvolvimento folicular, espessamento do muco cervical e redução de espessura endometrial.

Nomes comerciais. Evra®.

Apresentação. 3 adesivos com EE e norelgestromina (libera diariamente 20 μg de etinilestradiol e 150 μg de norelgestromina).

Usos. Os mesmos dos AO combinados.

Índice de Pearl

Número de gestações/100 mulheres/ano

Falha teórica (eficácia)	Falha de uso (efetividade)
0,7	0,88

Contraindicações. As mesmas dos AO combinados.

Posologia

1. Iniciar no primeiro dia do ciclo menstrual. Se não iniciar no primeiro dia do ciclo, usar método de barreira por sete dias.
2. Aplicar sobre a pele limpa, seca e livre de hidratantes ou óleos.
3. Locais de aplicação: abdome inferior, parte externa do braço, parte superior das nádegas, dorso superior. Aplicar sobre locais em que não haja contato com roupas apertadas. Evitar a região das mamas. Alternar semanalmente os locais de aplicação.
4. Pressionar o adesivo por 10 segundos, até que os bordos estejam bem aderidos.
5. Usar um adesivo a cada sete dias, realizando a troca no mesmo dia da primeira aplicação (o horário não precisa ser o mesmo).

6. Usar por três semanas consecutivas, retirando o 3º adesivo ao final de 21 dias, e aguardar o sangramento de privação. O uso contínuo, sem pausa, também poderá ser empregado, se a paciente desejar.

Esquecimento ou descolamento

- Atraso entre trocas (esquecimento na 2ª ou 3ª semana):
  - menos de dois dias: remover o adesivo velho, aplicar o novo; não necessita de método de barreira por segurança (*backup*), pois não há perda de eficácia;
  - mais de dois dias de atraso: remover o adesivo velho, aplicar o novo, usar método de barreira (*backup*) por sete dias.
- Descolamento do adesivo: ocorre em 5% dos adesivos.
  - descolamento total ou parcial por menos de 24 horas: recolocar o mesmo adesivo (se permanecer bem aderido) ou colar um novo – não há perda da eficácia;
  - descolamento total ou parcial por mais de 24 horas: colar um novo adesivo e reiniciar um novo ciclo, com novo dia de troca; empregar método de barreira por sete dias.

Ajuste da dose conforme função hepática e renal. Não há *guidelines* específicos disponíveis para as usuárias com IR ou IH.

Parâmetros farmacocinéticos

- Libera diariamente 20 μg de EE e 150 μg de norelgestromina, que, após metabolismo hepático, resulta em levonorgestrel, altamente ligado à proteína (97% ligado, 3% livre).
- Concentrações séricas hormonais são obtidas rapidamente após a colocação.
- Pacientes com peso corporal ≥ 90 kg apresentam redução da eficácia do contraceptivo transdérmico.
- Entretanto, a farmacocinética do adesivo difere da via oral: flutuações hormonais são evitadas, e a concentração sérica atingida é capaz de manter a eficácia contraceptiva mesmo que haja atraso de até dois dias na substituição do adesivo.

ANTICONCEPÇÃO COMBINADA INJETÁVEL

A anticoncepção hormonal combinada (estrogênio + progestogênio) injetável é especialmente recomendada para pacientes com dificuldade de aderir à tomada diária do AO ou que apresentem problemas de absorção entérica (doença inflamatória intestinal). O padrão de sangramento menstrual com o injetável mensal é previsível, com fluxos ocorrendo por privação estrogênica a cada três semanas após a injeção (22º dia).

O mecanismo de ação obviamente é o mesmo dos AO combinados: supressão da ovulação, supressão do desenvolvimento folicular, espessamento do muco cervical e redução de espessura endometrial.

Farmácia popular. Enantato de noretisterona + valerato de estradiol.
Apresentação. Seringa de 1 mL com 50 mg + 5 mg.
Nomes comerciais e apresentações. Ver Tabela 27.3.
Usos. Os mesmos dos AO combinados.

Índice de Pearl

Número de gestações/100 mulheres/ano

Falha teórica (eficácia)	Falha de uso (efetividade)
0,1	0,25

Contraindicações. As mesmas dos AO combinados.
Posologia. Uma ampola IM profunda (no deltoide) a cada 30 dias, com tolerância de aproximadamente três dias para a aplicação. A primeira ampola deverá ser

administrada idealmente no 1º dia do ciclo menstrual (no máximo até o 8º dia do ciclo).

PROGESTOGÊNIO INJETÁVEL

Na ausência de contraindicações, pode ser empregado por qualquer paciente que deseje uma contracepção segura, especialmente para aquelas que não podem utilizar estrogênios ou têm dificuldades de adesão a métodos que exijam uso diário.

Quando comparado com os AO, o injetável mensal está relacionado a menor sangramento intermenstrual, maior ocorrência de amenorreia e ganho de peso de cerca de 1,8 kg/ano.

O progestogênio injetável bloqueia a ovulação pela inibição da secreção de LH. Além disso, os efeitos progestogênicos colaboram para a contracepção: maior viscosidade do muco e atrofia endometrial. Ocorre retorno lento à fertilidade (ovulação): cerca de nove meses após a última injeção.

Alguns efeitos benéficos, além da contracepção, podem resultar do emprego dessa medicação. São eles:

- Amenorreia e melhora da anemia
- Redução dos sintomas associados a endometriose, tensão pré-menstrual e dor pélvica crônica
- Redução do câncer de endométrio
- Diminuição da ocorrência de convulsões
- Possível redução das crises na anemia falciforme

Farmácia popular. Acetato de medroxiprogesterona.
Apresentação. Amp com 150 mg/mL.
Nomes comerciais. Contracep®, Depo-provera 150®.
Apresentações. Amp de 1 mL de 150 mg de acetato de medroxiprogesterona.
Usos. Prevenção da concepção em mulheres que apresentam intolerância ou contraindicação formal ao uso de estrogênios e durante a amamentação.

Índice de Pearl

Número de gestações/100 mulheres/ano

Falha teórica (eficácia)	Falha de uso (efetividade)
0,1	0,25

A eficácia desse método é igual à da ligadura tubária e superior a todos os outros métodos reversíveis.
Contraindicações. Absolutas: gestação ou suspeita de gestação (categoria de risco X), sangramento vaginal sem diagnóstico, distúrbio gastrintestinal (para vômitos resistentes de etiologia conhecida), uso concomitante de sedativo hipnótico.
Posologia. 150 mg de medroxiprogesterona administrados por via IM profunda (na nádega ou no deltoide) a cada três meses. A primeira dose deverá ser aplicada nos primeiros cinco dias da menstruação para confirmar ausência de gestação. Se aplicada nesse período, o efeito contraceptivo é alcançado em 24 horas. Após esse período, usar preservativos por duas se-

TABELA 27.3
Anticoncepcionais combinados injetáveis disponíveis no Brasil

Estrogênio + progestogênio	Nomes comerciais
Estradiol 10 mg + algestona 150 mg (amp de 1 mL)	Perlutan®, Unalmês®
Estradiol 5 mg + medroxiprogesterona 25 mg (amp de 0,5 mL)	Cyclofemina®
Estradiol 5 mg + noretisterona 50 mg (seringa de 1 mL)	Mesygina®

manas. Aplicações subsequentes deverão ser realizadas a cada 90 dias (cerca de 12 semanas).

Esquecimentos

- Se a última dose ocorreu há menos de 14 semanas (atraso na aplicação de 14 dias), uma nova injeção poderá ser aplicada.
- Se a última dose ocorreu há mais de 14 semanas, uma nova injeção só poderá ser aplicada se a paciente não teve relações sexuais nos últimos 10 dias e o β-HCG for negativo. Ela deve usar preservativos por duas semanas por segurança (*backup*). Se a paciente teve relações sexuais nos últimos 10 dias e o β-HCG é negativo, ela poderá fazer a aplicação, mas deverá repetir o β-HCG em duas semanas (pois só é positivo após oito dias da concepção). Usar preservativos por duas semanas por segurança (*backup*).

Ajuste da dose conforme função hepática e renal. Não há *guidelines* específicos disponíveis para as usuárias com IR ou IH.
Parâmetros farmacocinéticos. As concentrações séricas obtidas com o uso de medroxiprogesterona são tão elevadas que sua eficácia não é influenciada por peso ou por medicações que alteram as enzimas hepáticas.
Efeitos adversos. Sangramento intermenstrual (ciclos menstruais imprevisíveis nos primeiros meses de uso, com melhora após uso prolongado), amenorreia, edema, ganho de peso, acne, náuseas, mastalgia, cefaleia, alterações do humor, redução da densidade mineral óssea.

Observações

- Esse contraceptivo é uma excelente escolha para usuárias de anticonvulsivantes, pois os elevados níveis de progesterona parecem aumentar o limiar convulsivo.

IMPLANTE SUBDÉRMICO

O implante subdérmico consiste em dispositivos contendo progestogênios, como etonogestrel e levonorgestrel. Age por supressão da ovulação; também aumenta a viscosidade do muco e induz atrofia endometrial. O retorno da fertilidade após a remoção do sistema é imediato.

O sangramento vaginal irregular e prolongado é a maior razão de descontinuação do método; por isso, é essencial que se faça aconselhamento e orientações pré-inserção. De todos os implantes, o Implanon® parece ser o que inibe a ovulação de forma mais consistente, durante todo o período de uso (até o final do 3º ano). Isso resulta em maior taxa de amenorreia em comparação com os outros implantes, o que pode ser extremamente vantajoso em termos de adesão.
Nomes comerciais e apresentações. Ver Tabela 27.4.
Usos. Os mesmos dos AO combinados.

Índice de Pearl

Número de gestações/100 mulheres/ano

Falha teórica (eficácia)	Falha de uso (efetividade)
0,2	1,1

Não existe restrição de peso para usuárias de Norplant®, mas mulheres com peso corporal acima de 70 kg podem ter discreta perda de eficácia nos últimos anos de uso quando comparadas a mulheres com menor peso; de qualquer forma, a taxa de gestações nesses casos ainda é menor do que aquela esperada se a paciente for usuária de anticoncepcional oral. Assim, mulheres com maior peso corporal não devem estender o prazo de cinco anos para troca do implante ou devem realizá-la um pouco mais precocemente por motivos de segurança. Não há dados na literatura sobre eficácia contraceptiva e peso corporal par o Implanon®, mas sabe-se que a sua eficácia é maior que a do Norplant®.

Contraindicações. Tromboflebite, doença tromboembólica aguda, sangramento vaginal não diagnosticado, doença hepática aguda, tumor de fígado, câncer de mama.

Posologia. Os implantes têm efeito contraceptivo imediato quando inseridos nos primeiros sete dias do ciclo menstrual; contudo, se a inserção ocorrer após o 7º dia do ciclo menstrual, uma contracepção adicional é necessária por pelo menos três dias. Os implantes são feitos com um aplicador específico sob anestesia local no consultório do médico, e a remoção é feita por meio de uma pequena incisão.

Efeitos adversos. Potenciais efeitos indesejáveis com o uso de implantes são ocorrência de sangramento irregular (mais comumente), amenorreia, dor ou infecção no local do implante e dificuldades para a remoção do sistema, cefaleia, acne, ganho de peso, mastalgia e depressão são mais raros.

ANTICONCEPCIONAIS DE USO INTRAVAGINAL

A anticoncepção hormonal vaginal é realizada por um anel flexível e macio de silicone e de comprimidos de uso intravaginal, ambos contendo uma composição de EE + progestogênio. Não é comum queixas de desconforto. Poucas mulheres ou parceiros relataram sentir a presença do anel durante a relação sexual.

Nomes comerciais e apresentações. Nuvaring® – anel plástico que libera diariamente EE 15 μg e etonogestrel 120 μg/dia); Lovelle® – cartela com 21 cpr com EE 0,05 mg + levonorgestrel 0,25 mg.

Usos. Os mesmos dos AO combinados.

Índice de Pearl

Número de gestações/100 mulheres/ano

Falha teórica (eficácia)	Falha de uso (efetividade)
0,65	–

Contraindicações. As mesmas dos AO combinados.

Posologia

Anel vaginal

1. O anel é colocado pela própria paciente. Iniciar o uso entre o 1º e o 5º dias do ciclo. Usar preservativos nos primeiros sete dias de uso na ausência

TABELA 27.4
Anticoncepcionais implantáveis disponíveis

Nome comercial	Apresentação	Tipo de progestogênio	Duração (anos)
Elmetrin®	Um bastão de silicone com 40 mm de comprimento e 2,4 mm de diâmetro	Elcometrina (~150 µg/dia)	2
Implanon®*	Um bastão de vinilacetato de etileno com 40 mm de comprimento e 2 mm de diâmetro	Etonogestrel (~60 µg/dia; 30 µg/dia após 2 anos)	3
Jadelle®	Dois bastões de silicone com 44 mm de comprimento e 2,4 mm de diâmetro	Levonorgestrel (~30 µg/dia)	5
Norplant®*	Seis cápsulas de silicone com 34 mm de comprimento e 2,4 mm de diâmetro	Levonorgestrel (~86, 50 e 30 µg/dia, dependendo do tempo de uso)	5
Uniplant®	Uma cápsula de silicone com 39 mm de comprimento e 2,4 mm de diâmetro	Nomegestrol (~100 µg/dia)	1

Fonte: Corleta; Capp, *Ginecologia no Consultório* 2008.
* Disponíveis no Brasil.

de método contraceptivo prévio ou na troca de outros métodos (exceto para uso prévio de AO).

2. Inserir em forma de "8"; não necessita circundar o colo; sua eficácia não depende da posição em que ele fica dentro da vagina.
3. Usar por três semanas consecutivas.
4. Retirar ao final da terceira semana (21º dia) para ocorrer sangramento de privação. Realizar pausa de sete dias.
5. Após a pausa, é reiniciado novo ciclo com a colocação de outro anel.

Comprimidos vaginais

- Iniciar o primeiro comprimido no primeiro dia da menstruação. Inserir 1 comprimido por dia durante 21 dias.
- Realizar pausa de sete dias; após, reiniciar uma nova cartela no 8º dia.
- Os comprimidos preferencialmente devem ser administrados no mesmo horário.

Efeitos adversos. Sangramento de escape ou *spotting*, cefaleia, vaginite, leucorreia, ganho de peso, náusea, expulsão do anel.

REFERÊNCIAS

Abeche AM, Acetta SG, Schvartzman. Ginecologia infanto-puberal: anticoncepção na adolescência. In: Freitas F, Menke CH, Rivoire WA, Passos EP, ed. Rotinas em ginecologia. 5. ed. Porto Alegre: Artmed; 2006.

Arowojolu AO, Gallo MF, Lopez LM, Grimes DA, Garner SE. Combined oral contraceptive pills for treatment of acne. Cochrane Database Syst Rev. 2007(1):CD004425.

Brunton LL, Lazo JS, Parker KL. Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 11th ed. New York: McGraw-Hill; 2006.

Kunde A, Freitas F, Passos EP, Cunha Filho JS, Wender MC. Anticoncepção. In: Freitas F, Menke CH, Rivoire WA, Passos EP, ed. Rotinas em ginecologia. 5. ed. Porto Alegre: Artmed; 2006. p. 219-41.

Lacy CF, Armstrong LL, Goldman MP, Lance LL. Drug information handbook international. 17th ed. Ohio: Lexi-Comp; 2008-2009.

Lubianca JN, Acetta SG. Anticoncepção. In: Corleta HVE, Capp E, ed. Ginecologia no consultório. 1. ed. Porto Alegre: Artmed, 2008. p. 237-70.

Lubianca JN, Wannmacher L. Contraceptivos orais. In: Fuchs, FD, Wannmacher L, Ferreira MB. Farmacologia clínica. Fundamentos da terapêutica racional. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004. p. 855-66.

Oppermann K, Oppermann ML. Anticoncepção. In: Duncan BB, Schmidt MI, Giugliani ER. Medicina ambulatorial: condutas de atenção primária baseadas em evidências. 3. ed. Porto Alegre: Artmed; 2004. p. 343-56.

Zurawin RK, Ayensu-Coker L. Inovations in contraception: a review. Clin Obstetr Gynecol. 2007;50(2):425-39.

28

TERAPIA HORMONAL NO CLIMATÉRIO

José Geraldo Ramos
Jordana de Fraga Guimarães

O climatério é o período fisiológico de transição entre a fase reprodutiva e não reprodutiva da mulher. A menopausa, data do último ciclo menstrual, ocorre em torno dos 50 anos de idade. A falência ovariana fisiológica desenvolve-se de maneira insidiosa, iniciando anos antes da ocorrência da menopausa. Em geral, o declínio da função ovariana começa entre 35 e 40 anos. Nesse período, há uma redução da resposta ovariana às gonadotrofinas hipofisárias, que resulta na diminuição dos níveis de hormônios femininos, estrogênios (E) e progesterona (P), com consequente elevação dos hormônios luteinizante (LH) e folículo-estimulante (FSH). Os sintomas incluem irregularidade menstrual, ciclos anovulatórios, fogachos (sensação de calor intenso na face, pescoço e tronco acompanhada de rubor facial e diaforese), alteração do humor, perda da libido e atrofia vaginal, a qual cursa com ressecamento vaginal, dispareunia, vaginites, infecções urinárias e piora da incontinência urinária. Estão relacionadas também ao período do climatério a osteoporose e a cardiopatia isquêmica.

A terapia hormonal (TH) no climatério objetiva repor os hormônios deficientes nessa etapa da vida, teoricamente exercendo os mesmos efeitos dos produtos endógenos. Entretanto, está indicada apenas para o alívio dos fogachos (E + P) e por tempo limitado. Há uma redução significativa no número de fogachos nas pacientes tratadas com estrogeniotera-pia, independentemente da adição de progesterona. Em mulheres com queixas de atrofia vaginal, induz melhoria no trofismo e na lubrificação vaginal.

A indicação para a prevenção de osteoporose deve ser cautelosa. O uso de E + P ou só de E previnem a perda óssea em mulheres perimenopáusicas e pós-menopáusicas e reduzem o risco de fraturas por osteoporose em 25-50%. O estriol, entretanto, não tem efeito na proteção óssea.

Não existe indicação para a prescrição de TH para a prevenção primária e secundária de doença cardiovascular, pois a TH está associada a maior risco de eventos mórbidos cardiovasculares. A terapia estrogênica oral aumenta o risco de eventos tromboembólicos, tromboembolismo venoso e embolia pulmonar em aproximadamente 2,7 vezes. A TH é fator de risco estabelecido para câncer de mama. Entretanto, o risco de câncer de mama não parece ser aumentado em usuárias de estrogênio por curtos períodos de tempo (5 anos ou menos), e a maioria dos estudos mostra aumento do risco após uso prolongado (acima de 5 anos) de TH combinada, persistindo por mais de 20 anos após a suspensão do uso. Há um aumento do risco de acidente vascular encefálico (AVE) isquêmico em mulheres usuárias de TH combinada.

Em princípio, deve-se sempre associar E + P com o objetivo de conferir proteção endometrial contra o desenvolvimento de hiperplasia e carcinoma de endométrio, cujo risco é aumentado em 2 a 3 vezes em mulheres usuárias de estrogênio apenas. Em mulheres histerectomizadas, a administração de progesterona parece não trazer vantagens.

Diversos compostos, fórmulas, esquemas e dispositivos de liberação hormonal estão disponíveis, permitindo atender às necessidades individuais de cada usuária. Mais comumente são usados o estradiol e os estrógênios equinos conjugados. Dentre os progestogênios, destaca-se a medroxiprogesterona.

Associações estrógenos/progesterona

Genérico. Enantato de noretisterona + valerato de estradiol.
Apresentação. Amp de 1 mL com noretisterona 50 mg + E 5 mg.
Farmácia popular. Enantato de noretisterona + valerato de estradiol.
Apresentação. Amp de 1 mL com noretisterona 50 mg + E 5 mg.
Nomes comerciais e apresentações. Ver Tabelas 28.1, 28.2 e 28.3.

Contraindicações

- *Absolutas*. Câncer de mama e/ou endométrio prévio, sangramento genital de origem desconhecida, história de doença tromboembólica, doença hepática grave em atividade.
- *Relativas*. Endometriose, miomas uterinos, hipertensão arterial sistêmica (HAS) e diabete melito (DM) não controlados.

Posologia

- Regime cíclico: o E é administrado por 21-25 dias; o P é administrado nos últimos 10-14 dias do tratamento com E; pausa de 5-6 dias sem nenhum hormônio, período no qual sangramento de privação normalmente ocorre.
- Regime contínuo: a administração contínua de E + P combinados não leva ao sangramento regular, mas pode ocorrer *spotting* intermitente, especialmente no primeiro ano.
- O adesivo de estradiol deve ser aplicado 2x/semana.
- As formas vaginais devem ser aplicadas internamente, 1x à noite, por duas semanas; na manutenção, usa-se 1-2 g do creme ou cpr vaginal, à noite, 2x/semana.

Modo de administração

- A VO é preferível para as mulheres com hipercolesterolemia; já em pacientes com altos níveis de triglicerídeos, essa via deve ser evitada, dando-se preferência para a via transdérmica.
- Para paciente hipertensa ou com risco de fenômenos trombóticos, é preferível a via parenteral (transdérmica, percutânea, nasal, subcutânea e vaginal).
- Aplicam-se os adesivos preferencialmente no abdome e nas nádegas, fazendo rodízio entre os locais de aplicação, mas evitando as mamas.
- A via vaginal é utilizada para pacientes com queixas exclusivamente urogenitais.

Efeitos adversos

- *Estrogênios*. Náusea, vômito, anorexia, diarreia, colestase, colelitíase, hepatite, pancreatite; cefaleia, enxaqueca; edema, trombose venosa, hipertensão; sensibilidade aumentada das mamas, câncer de endométrio, sangramento, amenorreia, câncer de mama (> 5-10 anos de uso), alteração da libido; cloasma, reações de hipersensibilidade;

TABELA 28.1
Estrogênios disponíveis no Brasil

Estrogênios	Nomes comerciais	Apresentações
Estradiol	Aerodiol®	Spray nasal com 4,2 mL (150 µg/dose)
	Benzo-ginoestril AP®	Amp com 5 mg
	Climaderm®	4 adesivos transdérmicos (50 µg/dia)
	Estradot®	8 sistemas adesivos transdérmicos que liberam 25, 50 ou 100 µg/dia
	Estreva®	Gel para pele com bomba dosadora que libera 0,5 mg de estradiol por compressão
	Estrofem®	28 cpr de 1 ou 2 mg
	Fem 7®	4 adesivos transdérmicos com 1,5 mg cada
	Hormodose®	Tubo com 80 g de gel
	Lindisc 50®	4 adesivos transdérmicos (50 µg/dia)
	Natifa®	28 cpr de 1 mg
	Oestrogel®	Gel para pele de 80 g com 0,6 mg/g
	Primogyna®	28 drg de 1 mg
	Riselle®	Amp de 25 mg
	Sandrena®	28 sachês de 0,5 e 1 mg
	Systen 25/50/100®	6 a 8 adesivos transdérmicos que liberam 25, 50 ou 100 µg/dia
Estriol	Hormoniol®	Cr de 50 g com 1 mg/g
	Ovestrion®	30 cpr de 1 e 2 mg
		Cr de 50 g + aplicador
	Styptanon®	Amp de 2 mL com 20 mg
Estrogênio conjugado	Estrinolon®	21 drg de 0,625 mg
		28 cpr de 0,625 mg
		Cr de 25 g com aplicador com 0,625 mg/g
	Estrogenon®	21 ou 28 drg de 0,625 mg
		Cr de 25 g com aplicador com 0,625 mg/g
	Estrolin®	21 drg de 0,625 mg
		Cr de 25 g com aplicador com 0,625 mg/g
	Estroplus®	21 drg de 0,625 mg
	Menoprin®	21 ou 28 drg de 0,625 mg
	Premarin®	21 ou 28 drg de 0,625 mg; 28 drg de 1,25 mg; 28 drg de 0,3 mg
		Cr vaginal com 26 g + aplicador
	Repogen®	28 cpr de 0,625 mg
Promestrieno	Colpotrofine®	21 cps vaginais de 0,01 g
		Cr com 30 g
Valerato de estradiol	Merimono®	28 cpr de 1 mg

depressão, ansiedade, alteração de peso.

- *Progestogênios.* Insônia, sonolência, tontura, depressão, cefaleia, sonolência, sedação, nervosismo, fadiga; tromboembolismo, edema; anorexia, fraqueza muscular, náusea, vômito, colestase, intolerância à glicose; amenorreia, sangramento; galactorreia, mastodinia; febre, acne, cloasma, alopecia, hirsutismo, reações de hipersensibilidade; alteração do peso.

TABELA 28.2
Progestágenos disponíveis no Brasil

Progestágenos	Nomes comerciais	Apresentações
Didrogesterona	Duphaston®	14 ou 28 cpr de 10 mg
Medroxiprogesterona	Acemedrox® Acetoflux® Farlutal® Medroxon® Provera®	5 cpr de 10 mg 5 ou 14 cpr de 10 mg 14 cpr de 2,5 mg; 14 ou 20 cpr de 5 mg; 10 ou 14 cpr de 20 mg 5 ou 10 cpr de 10 mg 14 cpr de 2,5, 5 ou 10 mg
Nomegestrol	Lutenil®	10 ou 14 cpr de 5 mg
Noretisterona	Primolut-nor®	Cpr de 10 mg
Progesterona	Crinone®	7 ou 15 aplicadores de cr vaginal com 80 mg
Progesterona natural micromizada	Evocanil®	30 ou 60 cps de 100 mg ou 200 mg
Tibolona	Klimater® Libiam® Livial® Livolon® Reduclim® Tibial®	28 cpr de 2,5 mg 28 cpr de 1,25 ou 2,5 mg 28 cpr de 2,5 mg 30 cpr de 1,25 e 2,5 mg 28 cpr de 1,25 ou 2,5 mg 28 cps de 2,5 mg

Interações medicamentosas

- *Estrogênios*. Diminuem a concentração sérica da rifampicina, ampicilina, tetraciclinas, sulfas, cefalexina, cefalotina, carbamazepina, fenitoína, primidona e barbitúricos. Há um aumento do efeito dos corticoides.
- *Progestogênios*. Acitretina e griseofulvina podem diminuir os efeitos terapêuticos dos progestogênios. Indutores enzimáticos, como a carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, rifampicina e nevirapina, podem reduzir os seus níveis.

Comentários

- A paciente deve ser acompanhada semestralmente com exame ginecológico de rotina, mamografia e exame citopatológico de colo uterino anual.
- Não há necessidade de controle laboratorial das dosagens hormonais, pois o controle é clínico.
- Não há necessidade de controle ultrassonográfico, pois as pacientes com útero utilizarão esquemas com progesterona e apresentarão menor risco de câncer de endométrio do que a população em geral.

REFERÊNCIAS

Brunton LL, Lazo JS, Parker KL. Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 11th ed. New York: McGraw-Hill; 2006.

Corleta HVE, Capp E. Ginecologia no consultório. 1. ed. Porto Alegre: Artmed; 2008.

Freitas F, Menke CH, Rivoire WA, Passos EP. Rotinas em ginecologia. 5. ed. Porto Alegre: Artmed; 2006.

Fuchs FD, Wannmacher L, Ferreira MB. Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004.

Lacy CF, Armstrong LL, Goldman MP, Lance LL. Drug information handbook international. 17th ed. Ohio: Lexi-Comp; 2008-2009.

Sweetman SC. Martindale Guía completa de consulta fármaco-terapéutica. 2. ed. Barcelona: Pharma; 2006.

TABELA 28.3
Associações de estrogênios e progestogênios disponíveis no Brasil

Associações	Nomes comerciais	Apresentações
Estradiol + didrogesterona	Femoston® Femoston conti®	14 cpr de E 1 mg e 14 cpr de E 1 mg + didrogesterona 10 mg 14 cpr de E 1 mg e 14 cpr de E 1 mg + didrogesterona 5 mg
Estradiol + drospirenona	Angeliq®	28 cpr de 1 mg + 2 mg
Estradiol + gestodeno	Avaden®	16 cpr de E 1 mg e 12 cpr de E 1 mg + gestodeno 0,025 mg
Estradiol + noretisterona	Activelle® Cliane® Estalis® Estalis SQ® Estragest TTS® Kliogest® Natifa pro® Suprelle® Suprema® Systen conti® Systen sequi® Trisequens®	28 cpr de E 1 mg + noretisterona 0,5 mg 28 cpr de E 2 mg + noretisterona 1 mg 8 sistemas adesivos transdérmicos que libera E 50 µg + noretisterona 140 µg/dia 4 sistemas adesivos transdérmicos fase 1 com E 50 µg/dia e 4 sistemas adesivos transdérmicos fase 2 com E 50 µg/dia + noretisterona 250 µg/dia 8 adesivos transdérmicos com 25 µg/dia de E + 125 µg/dia de noretisterona 28 cpr de E 2 mg + noretisterona 1 mg 28 cpr de E 1 mg + noretisterona 0,5 mg 28 cpr de E 1 mg + noretisterona 0,5 mg 28 cpr de E 2 mg + noretisterona 1 mg 8 adesivos transdérmicos que libera E 50 µg/dia e noretisterona 170 µg/dia 8 adesivos transdérmicos bifásicos que libera E 50 µg/dia e noretisterona 170 µg/dia 12 cpr com E 2 mg, 10 cpr com E 2 mg + noretisterona 1 mg, 6 cpr com E 1 mg
Estradiol + norgestimato	Prefest®	Cpr de E 1 mg e cpr de E 1 mg + norgestimato 90 µg (30 cpr)
Estradiol + trimegestona	Totelle® Totelle ciclo®	28 drg de E 1 mg + trimegestona 0,125 mg 14 drg de E 1 mg e 14 drg de E 1 mg + trimegestona 0,25 mg
Estrogênios conjugados + medroxiprogesterona	Premelle® Premelle ciclo® Selecta®	28 drg de E 0,625 mg + medroxiprogesterona 2,5 mg 28 drg de E 0,625 mg + medroxiprogesterona 2,5 mg 28 cpr de E 0,45 mg + medroxiprogesterona 1,5 mg
Valerato de estradiol + ciproterona	Climene® Elamax®	11 drg de E 2 mg e 10 drg de E 2 mg + 1 mg de ciproterona 11 cpr de E 2 mg e 10 cpr de E de 2 mg + 1 mg de ciproterona
Valerato de estradiol + hidroxiprogesterona	Gestadinona®	Amp de 1 mL com E 5 mg + hidroxiprogesterona 250 mg
Valerato de estradiol + levonorgestrel	Ciclopimogyna®	11 drg de E 2 mg e 10 drg de E 2 mg + levonorgestrel 0,25 mg
Valerato de estradiol + medroxiprogesterona	Dilena®	11 cpr de E 2 mg e 10 cpr de E 2 mg + medroxiprogesterona 10 mg
Valerato de estradiol + noretisterona	Mericomb® Merigest®	16 cpr de E 1 mg e 12 cpr de E 1 mg + noretisterona 1 mg 28 cpr de E 2 mg + noretisterona 0,7 mg

29 ANTIANÊMICOS

Denise Silveira Lehugeur

O termo anemia refere-se ao cenário de redução dos níveis de hemoglobina no sangue. A Organização Mundial da Saúde define os seguintes valores como indicadores de anemia: hemoglobina < 12 g/dL em mulheres, < 13 g/dL em homens e < 11 g/dL em gestantes e crianças entre 6 meses e 6 anos. Entretanto, os valores devem ser considerados dentro de um contexto clínico, uma vez que não existem estudos sistemáticos com valores normais em nossa população. O mecanismo fisiopatológico de desenvolvimento das anemias é a produção deficiente de hemácias ou o aumento da destruição dessas células (Quadro 29.1).

Devido ao amplo uso na prática clínica, são mostrados, na Tabela 29.1, os valores de referência da normalidade destes.

Contanto que a anemia seja uma síndrome, as suas etiologias devem ser buscadas sistematicamente. Na Tabela 29.2, são apresentados os principais diagnósticos diferenciais das anemias, de acordo com a sua classificação em relação ao volume corpuscular médio (VCM).

O tratamento das diversas anemias varia conforme o mecanismo patológico envolvido. Será abordado, a seguir, o tratamento das anemias mais comuns e passíveis de intervenção.

ANEMIA FERROPRIVA

A deficiência de ferro é a deficiência nutricional mais frequente em todo o mundo e é a causa mais comum de anemia. Aproximadamente 2% dos homens adultos e até 10% das mulheres apresentam anemia ferropriva. Dentre

QUADRO 29.1
Classificação das anemias de acordo com a fisiopatologia

Diminuição da produção (hipoproliferativas)

Deficiência de ferro, talassemia, anemia de doença crônica, anemia megaloblástica (deficiência de vitamina B_{12} ou de ácido fólico), anemia aplásica, aplasia eritroide pura, infiltração da medula óssea (carcinoma, linfoma)

Aumento da destruição (hiperproliferativas)

Perda aguda de sangue, hemólise intrínseca (esferocitose hereditária, eliptocitose hereditária, anemia falciforme, hemoglobina instável, deficiência de piruvatoquinase, deficiência de G6PD), hemólise extrínseca (crioaglutininas, anemia autoimune, púrpura trombocitopênica trombótica, síndrome hemolítico-urêmica, prótese valvar mecânica, hiperesplenismo)

TABELA 29.1
Exames na avaliação das anemias

Contagem de eritrócitos	
Eritrócitos	♀ 4-5,3 M/µL ♂ 4,5-6 M/µL
Hemoglobina	♀ 11-15,5 g/dL ♂ 12-18 g/dL
Hematócrito	♀ 38-48% ♂ 40-54%
Reticulócitos	25-100.000 /µL ou 0,5-1,5%
Índices eritrocitários	
VCM	82-98 fL
HCM	27-33 pg
CHCM	31-35%
RDW	11-15%
Metabolismo do ferro	
Ferritina sérica	♀ 20-150 ng/mL ♂ 30-200 ng/mL
Ferro sérico	♀ 50-170 µg/dL ♂ 65-175 µg/dL
Capacidade ferropéxica	250-400 µg/dL
Saturação de transferrina	25-50%

VCM, volume corpuscular médio
HCM, hemoglobina corpuscular média
CHCM, concentração hemoglobínica corpuscular média

TABELA 29.2
Diagnósticos diferenciais das anemias

Microcítica (VCM < 80 fL)	Deficiência de ferro Talassemias Anemia sideroblástica Anemia da doença crônica Hemoglobinopatias (S, C, D, E) Toxicidade pelo alumínio
Normocítica (VCM 80-100 fL)	Anemia de doença crônica Anemia da doença renal crônica Hemólise Perda sanguínea aguda Anemia aplásica Aplasia eritroide pura Endocrinopatias Infiltração da medula óssea
Macrocítica (VCM > 100 fL)	Anemia megaloblástica: deficiência de B_{12} e folato Doença hepática Alcoolismo Síndromes mielodisplásicas Drogas (zidovudina, carbamazepina, ácido valproico, fenitoína, ciclofosfamida, azatioprina)

as causas de anemia microcítica, a anemia ferropriva (ou ferropênica) é a mais prevalente. Apresenta importantes repercussões na capacidade laborativa em adultos e no desenvolvimento cognitivo das crianças. O principal diagnóstico diferencial é com anemia da doença crônica.

A probabilidade de que a deficiência de ferro seja a causa da anemia em uma mulher saudável é de 80-90%. O rastreamento dessa condição é recomendado na gestação. Mulheres negras apresentam uma hemoglobina média mais baixa do que as mulheres brancas. Além dos negros, indivíduos vegetarianos, crianças ou adolescentes obesos e pessoas de baixo nível socioeconômico também estão sob maior risco.

A anemia ferropriva ocorre somente quando os estoques de ferro já foram esgotados, o que geralmente leva anos para ocorrer. A deficiência de ferro, um estágio mais precoce, pode ser ainda mais comum e se desenvolve quando a demanda metabólica não é suprida, por perda de ferro ou diminuição da sua absorção (Quadro 29.2). Em mulheres pré-menopausa, a causa mais comum é a perda de sangue menstrual; na pós-menopausa, o risco de patologias malignas do trato gastrintestinal como causa da anemia aumenta substancialmente. Nessa última situação, o paciente deve ser avaliado endoscopicamente para sangramento oculto, a não ser que a causa da anemia esteja fortemente evidente. A colonoscopia pode ser o exame inicial, mas, se os sintomas sugerirem uma patologia do trato gastrintestinal alto, a preferência é para a endoscopia digestiva alta. Por isso, uma causa etiológica deve ser sempre procurada; o diagnóstico de anemia ferropriva não é um diagnóstico final.

QUADRO 29.2
Causas de deficiência de ferro

- Perda crônica de sangue (trato gastrintestinal e geniturinário, hemodiálise, doação de sangue, parasitose)
- Perda aguda de sangue (trauma, hematêmese, melena, hemoptise, menorragia)
- Ingestão deficiente (p. ex., dieta vegetariana)
- Aumento da demanda (gestação, lactação)
- Má absorção (gastrectomia, doença celíaca, gastrite atrófica, *bypass* gástrico)
- Hemólise intravascular (hemoglobinúria)

Alterações no hemograma na anemia ferropriva
A deficiência de ferro, um estágio mais precoce que a anemia ferropriva, se manifesta com hemoglobina (Hb) normal, mas com VCM e HCM diminuídos. No seu estágio inicial, a anemia é normocítica e, posteriormente, evolui para anemia microcítica e hipocrômica. O RDW (índice de anisocitose) é elevado (> 15%). O índice de reticulócitos é baixo em relação ao grau da anemia. Pode ocorrer trombocitose leve. No sangue periférico, nos estágios mais avançados, observa-se, além da anisocitose, poilocitose (variação da forma das hemácias).

Alterações laboratoriais
A diminuição nos níveis séricos de ferritina é o teste mais sensível e específico para detectar anemia ferropriva. Níveis tão baixos quanto < 15 ng/mL são altamente específicos para anemia ferropriva. Entretanto, níveis normais não afastam ferropenia, pois ela também é uma proteína de fase aguda. Entre as condições que aumentam a ferritina estão hepatopatias agudas e crônicas, alcoolismo, neoplasias, infecções, doenças inflamatórias, doença renal crônica e hipertireoidismo. Uma regra simples para estimar as reservas de ferro em estados que interferem na sua contagem é dividir o seu número por 3.
Outras alterações laboratoriais que podem ser encontradas na anemia ferropriva são as seguintes: concentração de ferro sérico diminuída (< 40 µg/dL), saturação da transferrina diminuída, capacidade ferropéxica elevada.
O teste padrão-ouro para detectar a presença de deficiência de ferro é a coloração de Perls (azul-da-prússia) em material aspirado de medula óssea, a qual demonstrará diminuição ou ausência nos estoques de ferro.

Em nível primário, justifica-se tratar crianças com história de alimentação inadequada e mulheres multíparas ou com hipermenorreia com baixo risco para patologias graves, encaminhando para investigação os casos de falha terapêutica. Quando possível, a doença de base deve ser corrigida.

Para a reposição das reservas de ferro, o sulfato ferroso (300 mg de sulfato ferroso contém 60 mg de ferro elementar), administrado oralmente, é a menos dispendiosa preparação e é o tratamento de escolha para a deficiência de ferro. Os sais ferrosos são absorvidos cerca de 3 vezes melhor do que os sais férricos, e essa diferença torna-se mais evidente quanto maior for a dosagem. O sulfato ferroso é recomendado para as gestantes a partir da primeira consulta pré-natal. A amamentação materna deve ser encorajada, pois, embora o leite materno seja pobre em ferro, ele é mais bem absorvido do que os outros tipos de leite. A dose é de 150-200 mg de ferro elementar (2-4 cps ao dia), preferencialmente afastados das refeições.

A hemoglobina começa a aumentar por volta do quinto dia do início do tratamento; um aumento de pelo menos 1 g por dL deve ocorrer nas primeiras 2-3 semanas. A suplementação de ferro é mantida habitualmente por 4-6 meses após a correção da anemia ou até que a concentração de ferritina fique acima de 50 ng/mL.

Os ácidos aumentam a sua absorção, mas produtos como chá, café, cereais, leite, ovo e medicamentos que diminuem a acidez estomacal (inibidores H2, inibidores da bomba de prótons e antiácidos) reduzem a sua absorção.

Os principais efeitos adversos são desconforto abdominal, náusea/vômito, diarreia e constipação; nesses casos, reduzir a dose e/ou administrar com as refeições. No caso de constipação, a troca da preparação oral para a líquida (5 mL contém 44 mEq de ferro elementar) pode aliviar esse sintoma.

O ferro parenteral (EV ou IM) é feito com ferro dextrano. Este deve ser restrito a casos de intolerância (após tentativa de redução de dose, uso com as refeições e de formas alternativas, como o ferro quelato ou sacarato) ou má absorção, devido ao risco de choque anafilático (que ocorre em até 1%).

Ferro oral

Farmácia popular. Sulfato ferroso.

Apresentações. Cpr revestidos com 40 mg de Fe^{2+}; fr de 30 mL com solução oral de 125 mg de Fe^{2+}/mL.

Nomes comerciais e apresentações. *Sulfato ferroso*: Anemiplus® (solução oral de 100 mL com 35 mg de ferro/5 mL), Fer-in-sol® (gts com 1 mg/gt [25 mg/mL] de ferro), Hematofer® (cpr de 22 mg de ferro), Lomfer® (gts com 1 mg/gt [25 mg/mL] de ferro; xpe com 25 mg de ferro/5 mL; drg de 50 mg de ferro), Sulfer plus® (gts com 1 mg/gt (25 mg/mL) de ferro), Sulferbel® (gts com 1 mg/gt [25 mg/mL] de ferro; xpe com 25 mg de ferro/5 mL), Sulferrol® (gts com 1 mg/gt [25 mg/mL] de ferro; cpr revestidos de 40 mg de ferro), Vitafer® (cpr revestidos de 40 mg de ferro). *Ferro polimaltosado*: Noripurum® (cpr mastigáveis de 100 mg de ferro; xpe com 50 mg de ferro/5 mL com 100 ou 120 mL; gts com 50 mg de ferro/mL com 15 ou 30 mL), Ultrafer® (gts com 50 mg de ferro/mL). *Gluconato ferroso*: Ferrini® (cpr revestidos com 50 mg de ferro). *Ferro quelato glicinato*: Neutrofer® (cpr de 150, 300 ou 500 mg de ferro; gts com 250 mg/mL fr de 30 mL).

Associações. Anemix® (associado com vitaminas do complexo B), Ferrini fólico® (associado com ácido fólico), Ferrotrat 500® (associado com vitamina B_{12}), Hematiase B12® (associado com vitamina B_{12}), Hepavitose® (associado com cálcio, cobre, manganês e vitaminas do complexo B), Iberin fólico® (associado com ácido fólico), Iberol® (associado com vitaminas do complexo B), Iloban® (associado com vitamina do complexo B), Neutrofer fólico® (associado com ácido fólico), Noripurum com ácido fólico® (associado com ácido fólico), Novofer® (associado com vitamina C e ácido fólico), Tônico vital® (associado com fósforo), Vi-ferritin® (associado com vitamina B_{12} e ácido fólico).

Usos. Profilaxia e tratamento da anemia ferropriva. O sulfato ferroso, administrado oralmente, é a menos dispendiosa preparação de ferro e é o tratamento de escolha para a deficiência de ferro.

Contraindicações. Hemocromatose, hemossiderose; qualquer forma de anemia não causada por deficiência de ferro, particularmente em anemias hemolíticas (pode agravar a hemossiderose); pacientes recebendo repetidas transfusões sanguíneas; tratamento com ferro parenteral.

Posologia

Adultos

- Anemia ferropriva: 3-5 mg/kg/dia ou 60-240 mg de ferro (corresponde a 300-1.200 mg de sulfato ferroso)/dia divididos em 1-3 doses por 4-6 meses.

Crianças

- Anemia ferropriva grave: 4-6 mg/kg de ferro/dia divididos em 2 doses.
- Profilático: 1 mg/kg de ferro/dia (máximo: 15 mg de ferro/dia) em dose única, a partir do desmame do seio materno ou dos 6 meses de idade (o que ocorrer primeiro) até os 2 anos.

A deficiência total de ferro pode ser calculada pela seguinte fórmula:

Ferro (mg) = (Hb normal – Hb do paciente) × peso (kg) × 2,21 + 1.000

Essa quantidade corrige a anemia e repõe 1.000 mg de depósito de ferro.

Modo de administração. VO. Administrar preferencialmente entre as refeições com água ou sucos cítricos. A irritação gastrintestinal diminui quando administrado com alimentos, mas a absorção é menor. Administrar sulfato ferroso 2 horas antes ou 4 horas após os antiácidos.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção:* 10% é absorvido em adultos sadios; 20-30% é absorvido em indivíduos com deficiência de ferro.
- *Início de ação:* ~3-10 dias.
- *Pico de ação:* reticulocitose: 5-10 dias; a Hb aumenta em 2-4 semanas.
- *Ligação a proteínas plasmáticas:* liga-se à transferrina.

Ajuste para função hepática e renal. Não é necessário ajuste.

Efeitos adversos. Dor epigástrica, pirose, náuseas e vômitos, diarreia, cólicas, constipação, mal-estar, fezes escurecidas, irritação gastrintestinal; escurecimento dos dentes. Náusea e dor abdominal superior são as manifestações que aumentam com mais altas dosagens, mas a constipação e a diarreia, que são associadas a alterações na flora bacteriana intestinal induzidas pelo ferro, bem como à pirose, não são mais prevalentes em dosagens mais elevadas; o escurecimento das fezes, quando não ocorre com doses terapêuticas, indica que a medicação não está sendo tomada corretamente; o escurecimento dos dentes ocorre transitoriamente quando uma apresentação líquida é administrada, mas é removido pela escovação e pode ser evitado administrando-se a solução com um conta-gotas na parte posterior da língua ou usando drágeas.

Interações. A absorção da preparação oral de ferro e tetraciclinas é prejudicada quando ambas as drogas são administradas conjuntamente. A absorção de ferro pode estar diminuída com a administração de antiácidos, antagonistas H2 e inibidores da bomba de prótons. A absorção de fluoroquinolonas, levodopa, metildopa e penicilamina pode estar reduzida.

Gestação e lactação. Categoria de risco A na gestação. Compatível com a lactação.

Comentários

- No sulfato ferroso, 20% é ferro elementar; no ferro polimaltosado, 30% é ferro elementar; no ferro quelato glicinato, 18% é ferro elementar; no gluconato ferroso, 12% é ferro elementar.
- A administração prolongada e continuada pode resultar em sobrecarga de ferro em pacientes com distúrbio subjacente que aumente a absorção do ferro, especialmente considerando-se que a hemocromatose é um distúrbio genético relativamente comum, presente

em 0,5% da população, e os indivíduos normais são capazes de controlar a absorção do ferro apesar de uma ingesta aumentada.

- A resposta ao tratamento, com aumento da contagem de reticulócitos, ocorre em 3-4 dias, atingindo um pico em 10 dias. Espera-se que a concentração de hemoglobina aumente cerca de 2 g/dL após três semanas.
- A suplementação de ferro é mantida habitualmente por 4-6 meses após a correção da anemia, ou até que a concentração de ferritina fique acima de 50 ng/mL, sendo necessário considerar a presença ou não de processos inflamatórios intercorrentes quando da realização dessa dosagem.
- O ferro pode agravar úlceras do trato gastrintestinal e deve ser administrado com precaução em pacientes com úlcera péptica, enterite regional, colite ulcerativa, estreitamentos intestinais, divertículos e na doença hepática alcoólica.

Ferro parenteral

Nomes comerciais e apresentações. *Sacarato de hidróxido de ferro III*: Noripurum EV® (amp com 1.000 mg de ferro/5 mL). *Ferro polimaltosado*: Noripurum® (amp de 100 mg de ferro/2 mL).

Usos. O ferro parenteral é indicado em pacientes com má absorção, em pacientes raros que não toleram o tratamento por VO, em pacientes com sangramento crônico e cujas necessidades não podem ser supridas apenas pela VO e em pacientes com insuficiência renal (IR) avançada tratados com eritropoietina.

Contraindicações. Hemocromatose, anemia de origem hemolítica, anemias relacionadas a infecções e neoplasias.

Posologia. *Sacarato de hidróxido de ferro III*. Adultos: 5-10 mL por dose, 1-3x/semana, até a dose total em mL calculada pela fórmula. *Ferro polimaltosado*. 1 amp, 1x/dia, até a dose total em mL calculada pela fórmula.

> **Deficiência total de ferro (mg)** = [peso (kg) x deficiência de Hb (g/dL) x 2,4] + reservas de ferro (mg).
>
> **Total de mL a ser aplicado** = deficiência total de ferro (mg) / 20 mg/mL.

Modo de administração. Noripurum EV® deve ser administrado EV (diluir em 250 mL de SF 0,9%), o Noripurum® (ferro polimatosado) deve ser administrado IM (não é necessário diluir).

Parâmetros farmacocinéticos

- *Início de ação:* ~3-10 dias.
- *Pico de ação:* reticulocitose: 5-10 dias; a Hb aumenta em 2-4 semanas.
- *Ligação a proteínas plasmáticas:* liga-se à transferrina.

Ajuste para função hepática e renal. Não é necessário ajuste.

Efeitos adversos. Cefaleia, tonturas, calafrios, mal-estar, insônia, agitação, sonolência, parestesias, febre, manchas na pele no local da aplicação, náuseas, vômitos, gosto metálico, hipotensão com injeção rápida, urticária, rubor, erupção cutânea, prurido, flebite, espasmo venoso local, artralgia, mialgia, linfadenopatia, anafilaxia com dificuldade respiratória e colapso vascular geralmente nos primeiros minutos.

Gestação e lactação. Categoria de risco A na gestação. Compatível com a lactação.

Comentários

- O principal risco do tratamento parenteral é a anafilaxia, relatada em até 1% dos pacientes, com maior frequência em mulheres com doença vascular do colágeno; não é associada à dose, po-

dendo ser fatal apesar de tratamento específico. Além disso, podem ocorrer também sintomas de hipersensibilidade crônica, tipo doença do soro.

ANEMIAS MEGALOBLÁSTICAS

A anemia megaloblástica envolve as condições em que a síntese de DNA das células da medula óssea encontra-se limitada pela interferência no metabolismo da vitamina B_{12} e do ácido fólico, que são importantes cofatores para a síntese do DNA. A vitamina B_{12}, obtida por meio dos alimentos de origem animal, para ser absorvida no íleo terminal, necessita estar ligada ao fator intrínseco, um peptídeo secretado pelas células gástricas parietais. Amplo estoque está disponível no fígado, por isso é necessário mais de três anos de consumo sem reposição para que a deficiência de vitamina B_{12} se desenvolva. O ácido fólico advém principalmente das frutas cítricas e dos vegetais folhosos verdes. Os estoques dessa substância são suficientes para 2-3 meses de privação. Tanto a vitamina B_{12} quanto o ácido fólico são substâncias adquiridas por meio da dieta, por isso as principais causas desta anemia são as etiologias com deficiência nutricional ou absortiva (Quadro 29.3).

Alterações no hemograma na anemia megaloblástica

A presença de VCM > 130 fL é um forte indicativo da presença de anemia megaloblástica. Os reticulócitos estão diminuídos e o RDW está aumentado. Plaquetopenia e neutropenia podem coexistir.

Alterações laboratoriais na anemia megaloblástica

A dosagem de ácido fólico e de vitamina B_{12} é de grande utilidade. Classicamente, na deficiência de vitamina B_{12}, os seus níveis séricos encontram-se baixos (< 100 pg/mL) e o folato sérico está aumentado. Na deficiência de ácido fólico, a medida de folato eritrocitário é preferível (< 150 ng/mL), pois o folato sérico pode apresentar variações de acordo com as refeições. Outros exames que podem ser solicitados para a realização de um melhor diagnóstico diferencial são o ácido metilmalônico (AMM) e a homocisteína. A presença de ambos acima dos limites normais apresenta uma grande sensibilidade no diagnóstico de deficiência de B_{12} (AMM > 1.000 nmol/L), sendo que apenas a presença de homocisteína elevada é compatível com deficiência de folato. Outros achados laboratoriais da anemia megaloblástica são bilirrubina indireta aumentada (hemólise intramedular), LDH (desidrogenase lática) elevada, refletindo a hemólise intramedular, e ferro sérico elevado.

Alterações hematológicas na anemia megaloblástica

A avaliação da medula óssea revela formas megaloblásticas (macrovalócitos) e diferen-

QUADRO 29.3
Causas mais comuns de anemia megaloblástica

Deficiência de vitamina B_{12} (cianocobalamina)

Deficiência dietética, ligada à falta do fator intrínseco por produção de anticorpos anticélula parietal e antifator intrínseco (anemia perniciosa), gastrectomia (mesmo parcial) ou ressecção do íleo terminal, supercrescimento bacteriano no intestino delgado (diverticulose, anastomoses e fístulas, alça cega, acloridria), doença pancreática crônica

Deficiência de ácido fólico

Deficiência dietética (alcoolismo, anorexia), aumento das necessidades (infância/adolescência, gestação), má absorção (espru tropical), doenças associadas a aumento da proliferação celular

Induzida por drogas

Metotrexato, 6-mercaptopurina, sulfametoxazol-trimetoprima, zidovudina, ciclofosfamida

ças no grau de maturação entre o núcleo e o citoplasma das células. O citoplasma cresce, mas o núcleo não se divide, dando os aspectos dos eritrócitos megaloblásticos. No sangue periférico, identificam-se neutrófilos hipersegmentados (com 5 ou 6 lóbulos).

Além do tratamento das causas específicas, devem ser repostos vitamina B_{12} e ácido fólico quando houver deficiência. Nos casos de deficiência na absorção de vitamina B_{12}, esta deve ser administrada via parenteral (1.000 μg, 1 x/dia, na primeira semana, 1x/semana, por dois meses e, após, 1x/mês). Na deficiência de ácido fólico, a dose de ácido fólico é de 1-5 mg, 1x/dia, VO.

Os reticulócitos começam a aumentar em torno do 5º-7º dia de reposição, e o quadro hematológico normaliza em até dois meses. Já que a deficiência de vitamina B_{12} pode causar deficiência simultânea de folato, é necessário ter certeza de que o paciente não tinha deficiência dessa vitamina antes do tratamento apenas com folato, pois a anemia por deficiência de vitamina B_{12} pode responder a doses altas de folato, mas as lesões neurológicas podem piorar e o atraso no tratamento pode causar lesões neurológicas irreversíveis.

No tratamento de uma anemia grave e megaloblastose, a correção da deficiência de cobalamina pode causar hipocalemia aguda, hiperuricemia e hipofosfatemia, devido ao aumento súbito da proliferação celular e pela reciclagem de DNA e de proteínas, devendo-se monitorar o potássio, o ácido úrico e o fósforo durante o tratamento. A deficiência completa por mais de três meses leva à degeneração neurológica irreversível.

Ácido fólico (Vitamina B_9)

Farmácia popular. Ácido fólico.
Apresentação. Cpr de 5 mg.
Nomes comerciais. Acfol®, Afopic®, Endofolin®, Enfol®, Folacin®, Folantine®, Folin®.
Apresentações. Cpr de 2 e 5 mg; solução de 2 mg/5 mL com 100 mL; gts de 5 mg/mL fr com 10 mL.
Associações. Combiron fólico® (o fabricante não especifica as associações), Ferrini fólico® (associado com ferro), Iberin fólico® (associado com ferro), Natalis fólico® (associado com vitaminas e sais minerais), Neutrofer fólico® (associado com ferro), Noripurum com ácido fólico® (associado com ferro), Tenavit® (associado com vitamina B_6 e B_{12}), Vi-ferrin® (associado com ferro e vitamina B_{12}).
Usos. Tratamento da anemia megaloblástica por deficiência de folato; suplemento nutricional para prevenir defeitos de fechamento do tubo neural; deficiências enzimáticas específicas.
Contraindicação. Hipersensibilidade aos componentes da fórmula.

Posologia

- *Deficiência de ácido fólico:* dose inicial: 1 mg/dia; manutenção: 0,5 mg/dia.
- *Profilaxia de defeitos do tubo neural do feto*: no mínimo 0,4-0,8 mg/dia, idealmente 3 meses antes da concepção até a 12ª semana de gestação.
- *Suplementação na amamentação:* no mínimo 0,4-0,8 mg/dia.
- *Homocistinúria:* 10 mg/dia.
- *Acidemia metilmalônica:* 1 mg/dia.
- *Deficiência de folato redutase:* 5 mg/dia.

Modo de administração. VO. Pode ser ingerido com alimentos. A formulação parenteral pode ser administrada IM ou EV. Diluir 1 mL de ácido fólico (5 mg/mL) em 49 mL de água estéril (concentração de 0,1 mg/mL).
Parâmetros farmacocinéticos. O pico de efeito ocorre em 0,5-1 hora após ingestão oral.

Ajuste para função hepática e renal. Não é necessário ajuste na IH ou na IR.
Efeitos adversos. Rubor discreto, irritabilidade, insônia, confusão, mal-estar, prurido, *rash*, anorexia, náusea, distensão abdominal, flatulência, reações de hipersensibilidade.
Interações. As concentrações de fenitoína podem estar reduzidas.
Gestação e lactação. Categoria de risco A na gestação. É secretado no leite materno. Compatível com a lactação.

Comentários

- Altas doses podem mascarar anemia perniciosa por deficiência de vitamina B_{12}, sem, no entanto, prevenir os efeitos sobre o sistema nervoso central (SNC).

Ácido folínico (Leucovorina)

Genérico. Folinato de cálcio.
Apresentação. Fr-amp com 50 mg.
Nomes comerciais. Folicorin®, Legifol®, Levorin®.
Apresentações. Fr-amp com 50 mg; cpr de 15 mg.
Usos. Tratamento da anemia megaloblástica por deficiência de folato quando a terapia oral com folato não é possível; reduz os efeitos tóxicos do metotrexato ("resgate com ácido folínico"); antídoto para a superdosagem pelos antagonistas do ácido fólico; tratamento adjunto com sulfadiazina e pirimetamina para prevenir a toxicidade hematológica.
Contraindicações. Anemia perniciosa e outras anemias megaloblásticas secundárias à deficiência de vitamina B_{12}.

Posologia

- *Tratamento da superdosagem por antagonistas do ácido fólico (pirimetamina, trimetoprima):* oral: 2-15 mg/dia, por 3 dias, até o hemograma normalizar, ou 5 mg a cada 3 dias; doses de 6 mg são necessárias para pacientes com plaquetas < 100.000/mm³.
- *Anemia megaloblástica por deficiência de folato:* 1 mg/dia, IM.
- *Tratamento adjunto com sulfadiazina para prevenir a toxicidade hematológica (na toxoplasmose):* 5-10 mg, VO ou EV, 1x/dia, a cada 3 dias.
- *Tratamento adjunto com pirimetamina para prevenir a toxicidade hematológica (na pneumocistose):* adolescentes e adultos: 25 mg, VO ou EV, 1x/semana.
- *Resgate após metotrexato:* dose inicial: 10 mg/m², EV; então, 10 mg/m², VO, a cada 6 horas, por 72 horas (existem esquemas de resgate próprios para determinados protocolos de quimioterapia e devem ser considerados o nível sérico de metotrexato e a função renal para adequar o resgate).

Modo de administração. VO, EV ou IM. Não deve ser administrado pela via intratecal ou intraventricular.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção:* é rápida e adequada com a administração oral e IM.
- *Início de ação:* oral: ~30 min; IM: ~5 min.
- *Biodisponibilidade:* 31% após dose de 200 mg; 98% após dose de ≤ 25 mg.
- *Biotransformação:* metabolismo na mucosa intestinal e hepático, a 5MTHF ativo.
- *Meia-vida:* ácido fólico: 15 min; 5MTHF: 33-35 min.
- *Eliminação:* urina (80-90%) e fezes (5-8%).

Efeitos adversos. Prurido, *rash*, eritema, urticária, trombocitose, sibilância, reações anafilactoides.
Interações. Não foram relatadas interações significativas.
Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação. É secretado no leite materno. Compatível com a lactação.

Comentários

- Deve ser administrado prontamente; quando o intervalo entre a administração dos antagonistas do ácido fólico e o resgate com ácido folínico aumenta, a efetividade no tratamento das toxicidades diminui.

Cianocobalamina (Vitamina B_{12})

Nomes comerciais. Bedozil®, Cronobê®, Rubranova® (hidroxicobalamina).
Apresentações. Amp de 1.000 ou 5.000 µg de 2 mL.
Associações. Alginac® (associado com vitamina B_1, B_6 e diclofenaco sódico), Citoneurin® (associado com vitamina B_1, B_6 e procaína), Dexa-citoneurin® (associado com vitamina B6 e dexametasona), Dexacobal® (associado com vitamina B_6 e dexametasona), Dexador® (associado com vitamina B_1, B_6 e procaína), Dexaneurin® (associado com vitamina B_1 e B_6), Hematiase B_{12}® (associado com ferro), Iloban® (associado com ferro e ácido fólico), Mio-citalgan® (associado com cafeína, carisoprodol e paracetamol), Mionevrix® (associado com dipirona, vitamina B_1, B_6 e carisoprodol), Tenavit® (associado com ácido fólico e vitamina B_6), Triocálcio® (multivitamínico e sais minerais), Vitatonus dexa® (associado com dexametasona).
Usos. Anemia perniciosa; deficiência de vitamina B_{12}; aumento das necessidades de vitamina B_{12} por gestação, tireotoxicose, hemorragia, malignidades, doença renal ou hepática; suplemento nutricional.
Contraindicação. Hipersensibilidade aos componentes da fórmula.

Posologia

- *Anemia perniciosa não complicada ou má absorção*: 1.000 µg/dia, IM ou SC, por 7 dias, seguidos de 1.000 µg/semana, IM ou SC; após, 1.000 µg/mês indefinidamente se a condição não puder ser corrigida ou até remissão completa.
- *Anemia grave*: prescrição semanal, 15 mg de ácido fólico (IM) + 1.000 µg de vitamina B_{12}, seguidos de 5 mg de ácido fólico (VO) + 1.000 µg de vitamina B_{12}.

Modo de administração. IM ou SC. Não administrar EV.

Parâmetros farmacocinéticos

- A absorção oral é variável e dependente do fator intrínseco para ser absorvido pela mucosa intestinal.
- É armazenada no fígado e na medula e, em menor intensidade, nos rins e nas adrenais.
- Liga-se à proteína transcobalamina II. A metabolização ocorre nos tecidos onde é transformada em coenzimas ativas.

Ajuste para função hepática e renal. Não é necessário ajuste.
Efeitos adversos. Trombose vascular periférica, prurido, urticária, exantema, hipocalemia, diarreia, rinite (cianocobalamina gel nasal), reações de hipersensibilidade, dor no local da injeção.
Interações. Álcool, metformina, colestiramina, cloranfenicol, cimetidina e colchicina podem reduzir a absorção de vitamina B_{12}.
Gestação e lactação. Categoria de risco A/C (altas doses) na gestação. É secretada no leite materno. Compatível com a lactação.

Comentários

- A cianocobalamina é preferida à hidroxicobalamina, porque há relatos de formação de anticorpos ao complexo hidroxicobalamina-transcobalamina.
- Deficientes em ácido fólico podem melhorar a anemia megaloblástica por deficiência de folato e obscurecer o diagnóstico real.

- Fontes alimentares: alimentos de origem animal (carnes, ovos, queijo, leite e derivados).

ANEMIA DA DOENÇA RENAL CRÔNICA

A anemia da doença renal crônica (DRC) pode ser observada quando a filtração glomerular diminui a valores inferiores a 70 mL/min nos homens e a 50 mL/min nas mulheres e se agrava paralelamente à redução da função renal, em especial quando abaixo de 30 mL/min. É um fator de risco modificável para doença cardiovascular. Além disso, alguns estudos indicam que a anemia parece ser um fator de risco independente para a progressão da DRC.

A principal causa de anemia na DRC é a diminuição de produção de eritropoietina pelos fibroblastos peritubulares do córtex renal. Outros fatores também podem contribuir para a ocorrência de anemia nessa população, tais como deficiência de ferro, perdas sanguíneas, deficiência de vitamina B_{12} e de folato, hiperparatireoidismo e inflamação.

Alterações no hemograma na anemia de doença renal crônica

- Anemia geralmente grave (Hb < 10 g/dL), com VCM normal (normocítica).
- Hipoproliferativa: reticulócitos diminuídos ou normais.
- RDW normal ou um pouco diminuído.

Alterações laboratoriais

- Ferro sérico baixo.
- Ferritina pode estar normal ou aumentada.
- Saturação de transferrina normalmente diminuída.
- Capacidade ferropéxica baixa.

O tratamento da anemia da DRC deve ser precedido por uma avaliação do estoque de ferro do indivíduo. Sempre que a saturação de transferrina estiver menor do que 20% e/ou a ferritina sérica estiver menor do que 100 ng/mL, deve-se iniciar suplementação de ferro. Nas fases iniciais da DRC, a reposição oral de ferro apresenta boa resposta; entretanto, se houver intolerância ou não resposta, ele deverá ser administrado por via endovenosa (sacarato de hidróxido de ferro III), sendo essa a via de administração em indivíduos em diálise. O ácido fólico e a vitamina B_{12} também têm papel no tratamento da anemia, uma vez que os pacientes apresentam deficiência dessas substâncias, principalmente se estiverem em diálise.

A normalização dos estoques de ferro com persistência da anemia implica uso de eritropoietina, o que normalmente só ocorre a partir do estágio 4. Os níveis-alvo para os pacientes em tratamento conservador e em diálise são hemoglobina entre 11 e 12 g/dL. A saturação da transferrina deve ser mantida superior a 20%, e a ferritina sérica, igual ou superior a 100 ng/dL. Melhoras significativas na qualidade de vida, aumento da capacidade física, diminuição da insônia, melhora na função sexual, apetite, funções cognitivas e funções cardiorrespiratórias têm sido repetidamente demonstradas com a eritropoietina.

Eritropoietinas

Nomes comerciais e apresentações

- *Eritropoietina humana recombinante*: Eprex® (seringas: 2.000, 4.000, 10.000, 40.000 UI), Hemax® (fr-amp: 1.000, 2.000, 3.000, 4.000 e 10.000 UI), Hemoprex® (amp com 500 UI em 0,25 mL, 1.000 UI em 0,5 mL, 2.000 UI em 0,5 mL, 3.000 UI em 0,75 mL, 4.000 UI em 1 mL, 10.000 UI em 1 mL, 10.000 UI em 2 mL), Ior Epocin® (fr-amp: 2.000 ou 4.000 UI em 1 mL; cps gel dura de 500 mg), Recormon® (seringa com 10.000 U/0,6 mL).
- *Alfa-epoetina*: Alfa-epoetina® (amp com 2.000, 3.000, 4.000, 10.000 ou 40.000

UI), Alfa-epoetina humana recombinante – Biomanguinhos® (fr de 1 mL com 2.000 ou 4.000 UI), Eritromax® (fr-amp: 1.000, 2.000, 3.000, 4.000, 10.000 e 40.000 UI).

- *Beta-epoetina*: Mircera® (seringas com 50, 75, 100, 120, 150 ou 200 μg em 0,3 mL; seringas com 360 μg em 0,6 mL).

Usos. Tratamento da anemia associada à doença renal em estágio final; anemia em pacientes com malignidades em quimioterapia; anemia associada à síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) e tratamento com zidovudina; anemia da prematuridade; pacientes submetidos à doação de sangue autóloga antes do procedimento.

Contraindicações. Hipersensibilidade, hipertensão não controlada, gestação e lactação.

Posologia

- *Anemia na DRC (eritropoietina humana recombinante e alfa-epoetina):* a dose de manutenção deve ser individualizada, mas, em geral, é de 20-50 UI/kg, 3x/semana; a dose uma vez por semana tem sido estudada nos pacientes com DRC e, quando se realizar a transição de múltiplas doses por semana para uma dose semanal, deve-se iniciar com uma dose semanal equivalente à dose total por semana e esperar pelo menos quatro semanas para determinar os efeitos completos do novo regime. O controle-alvo é hematócrito (Ht) 33% e Hb 11 g/dL. Reduzir a dose quando o Ht-alvo é atingido ou aumento do Ht > 4 pontos em duas semanas. Aumentar a dose quando o Ht não aumenta em 5-6 pontos após oito semanas de tratamento e quando ele está abaixo do valor-alvo. Interromper o tratamento quando Ht ≥ 40%; reiniciar a terapia em uma dose mais baixa após o Ht diminuir para 36%.
- *Anemia na DRC (beta-epoetina)*: dose inicial de 0,6 μg/kg, a cada duas semanas. A dose pode ser aumentada em 25-50% da dose anterior se a elevação da Hb for menor do que 1 g/dL em um mês. Elevações posteriores de aproximadamente 25-50% podem ser feitas a intervalos mensais até que o nível de Hb almejado seja obtido. Se o ritmo de aumento da Hb for > 2 g/dL em um mês, a dose deve ser reduzida em aproximadamente 25-50%. Se o nível de Hb exceder 13 g/dL, a terapia deve ser interrompida até que seu nível fique abaixo de 13 g/dL e, depois, reiniciada com aproximadamente 50% da dose previamente administrada. Ajustes da dose não devem ser feitos com frequência maior do que uma vez por mês.
- *Anemia em pacientes com neoplasias malignas em quimioterapia (eritropoietina humana recombinante e alfa-epoetina):* 150 UI/kg/dose, 3x/semana; máximo de 1.200 UI/kg/semana.
- *Pacientes tratados com zidovudina e infectados pelo HIV (eritropoietina humana recombinante e alfa-epoetina):* dose inicial: 100 UI/kg/dose, 3x/semana, por 8 semanas; após 8 semanas, a dose pode ser ajustada por aumentos de 50-100 UI/kg, 3x/semana, até uma dose máxima de 300 UI/kg, 3x/semana.
- *Anemia da prematuridade (eritropoietina humana recombinante e alfa-epoetina):* 25 UI/kg/dose, 3x/semana; ou 100 UI/kg/dose, 5x/semana; ou 200 UI/kg/dose, em dias alternados, por 10 doses.

Modo de administração. Agitar levemente. A administração SC é preferível, pois aumenta a meia-vida e permite o uso de doses de manutenção menores. Também pode ser administrado EV (infundir em 1-2 minutos); em pacientes em hemodiálise, aplicar a dose após a sessão.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Pico plasmático:* 5-24 h (eritropoietina humana recombinante e alfa-epoetina); 72 h (beta-epoetina).
- *Início de ação:* ~10 dias.
- *Pico de ação:* 2-3 semanas.
- *Biodisponibilidade:* ~21-31% após injeção SC (eritropoietina humana recombinante e alfa-epoetina); ~54-62% (beta-epoetina).
- *Biotransformação:* alguma degradação ocorre.
- *Meia-vida com uso SC:* ~6,2-9,3 h (eritropoietina humana recombinante e alfa-epoetina); 139 h (beta-epoetina).
- *Eliminação:* fezes (maioria), urina (pequenas quantidades; em voluntários sadios, 10% como droga inalterada).

Ajuste para a função hepática. Não é necessário ajuste na IH.

Efeitos adversos. Hipertensão, plaquetopenia, edema, dor torácica, infarto agudo do miocárdio (IAM), acidente vascular encefálico (AVE) isquêmico transitório, fadiga, zumbido, cefaleia, convulsões, febre, *rash*, neutropenia, dor e irritação no local da injeção SC, artralgias, fraqueza, tosse, reações de hipersensibilidade.

Interações. Não foram relatadas interações significativas.

Gestação e lactação. Não usar nessas condições.

Comentários

- A avaliação das reservas de ferro e a suplementação terapêutica de ferro são essenciais para a terapia ótima com eritropoietina (EPO); a suplementação de ferro é essencial para fornecer o incremento necessário durante a expansão da massa eritroide secundária ao estímulo da medula óssea pela EPO, exceto se os estoques de ferro já estiverem em excesso. Está indicada quando a ferritina está < 100 μg/dL ou a saturação de transferrina < 20%.
- O Ht deve ser determinado 2 vezes por semana até a estabilização dentro da variação-alvo (30-36%) e 2 vezes por semana, por pelo menos 2-6 semanas, após um aumento da dose.

REFERÊNCIAS

Aslan K, Bozdemir H, Unsal C, Güvenc B. The effect of antiepileptic drugs on vitamin B12 metabolism. Int J Lab Hematol. 2006:30(1):26-35.

Bain BJ. Células sangüíneas: um guia prático. 3. ed. Porto Alegre: Artmed; 2004.

Bernard J, Lévy J-P, Varet B, Clauvel J-P, Rain J-D, Sultan Y. Hematologia. 9. ed. Rio de Janeiro: MEDSi; 2000.

Demirjian SG, Nurko S. Anemia of chronic kidney disease: when normalcy becomes undesirable. Cleve Clin J Med. 2008;75(5):353-6.

Duncan BB, Schmidt MI, Giugliani ER. Medicina ambulatorial: condutas de atenção primária baseada em evidências. 3. ed. Porto Alegre: Artmed; 2004.

Failace R. Hemograma: manual de interpretação. 4. ed. Porto Alegre: Artmed; 2003.

Goddard AF, McIntyre AS, Scott BB. Guidelines for the management of iron deficiency anaemia. Gut. 2000;46(Suppl IV):IV1-IV5.

Green GB, Harris IS, Lin GA, Moylan KC. The Washington manual of medical therapeutics. 31st ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004.

Hambidge KM, Krebs NF, Sibley L, English J. Acute effects of iron therapy on zinc status during pregnancy. Obstet Gynecol. 1987;70(4):593-6.

Haran K, Nilsen ST, Ulvik RJ. Iron supplementation in pregnancy – evidence and controversies. Acta Obstet Gynecol Scand. 2001;80(8):683-8.

Hoffbrand AV, Pettit JE, Moss PAH. Fundamentos em hematologia. 4. ed. Porto Alegre: Artmed; 2004.

Hoffman R, Benz Jr EJ, Shattil Sj, Furie B, Cohen HJ, et al. Hematology: basic principles and practice. 4th ed. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone; 2005.

Kendall RG. Erythropoietin. Clin Labor Haematol. 2001;23(1):71-80.

Lacy CF, Armstrong LL, Goldman MP, Lance LL. Drug information handbook international. 17th ed. Ohio: Lexi-Comp; 2008-2009.

Lewis MS, Bain BJ, Bates I. Hematologia prática de Dacie e Lewis. 9. ed. Porto Alegre: Artmed; 2006.

Lorenzi TF. Manual de hematologia: propedêutica e clínica. 3. ed. Rio de Janeiro: MEDSi; 2003.

Newmann B. Iron depletion by whole-blood donation harms menstruating females: the current whole-blood-collection paradigm needs to be changed. Transfusion. 2006;46(10):1667-81.

Pedroso, ERP, Oliveira RG. Blackbook: clínica médica. 1. ed. Belo Horizonte: Blackbook; 2007.

Ribatti D, Marzullo A, Nico B, Crivellato E, Ria R, Vacca A. Erythropoietin as an angiogenic factor in gastric carcinoma. Histopathol. 2003;42(3):246-50.

Rizzo JD, Lichtin AE, Woolf SH, Seidenfeld J, Bennet CL, Cella D, et al. Use of epoetin in patients with cancer: evidence-based clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology and the American Society of Hematology. Blood. 2002;100(7):2303-20.

Satzger I, Schenck F, Thol F, Ganser A, Kapp A, Gutzmer R. Therapeutic use of erythropoietin in dermato-oncology. J Dtsch Dermatol Ges. 2007;5(4):280-85.

Sunder-Plassmann G, Hörl W. Comparative look at intravenous iron agents: pharmacology, efficacy, and safety of iron dextran, iron saccharate, and ferric gluconate. Sem Dialysis. 1999;12:243-8.

Taketomo CK, Hodding JH, Kraus DM. Pediatric dosage handbook. 11th ed. Ohio: Lexi-Comp.; 2004-2005.

Wang AYM, Yu AWY, Lai KN, Lui SF. Dosage requirement oferythropoietin can be reduced with more frequent administration. Nephrology. 2000;5:33-8.

Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. N Engl J Med. 2005;352(10):1011-23.

Weiss G, Gordeuk VR. Benefits and risks of iron therapy for chronic anaemias. Eur J Clin Invest. 2005;35(Suppl 3):36-45.

Wickramasinghe SN. Diagnosis of megaloblastic anaemias. Blood Rev. 2006;20(6):299-318.

30 ANTIBACTERIANOS

Adão Machado
Elvino Barros

PENICILINAS

A penicilina, descoberta no final da década de 1920, foi utilizada clinicamente na década de 1940, na Segunda Guerra Mundial. Ainda permance como um dos mais importantes antibióticos disponíveis. A partir dela, surgiram novos antibióticos.

As penicilinas são as drogas de escolha para infecções causadas por estreptococos e por todos os cocos Gram-positivos sensíveis *in vitro*, incluindo *Staphylococcus aureus* e enterococos.

Os bacilos Gram-negativos, em geral, são resistentes à penicilina G, mas alguns podem ser sensíveis à ampicilina e à amoxicilina. Alguns deles, incluindo *Pseudomonas aeruginosa*, são inibidos por penicilinas de espectro ampliado, como ticarcilina e piperacilina.

O principal mecanismo de resistência desenvolvido pelo *S. aureus* envolve a produção de penicilinases, que hidrolisam o fármaco. Esse é o motivo da ineficácia da maioria das penicilinas contra esse microrganismo.

A associação de penicilinas a inibidores de β-lactamases (ácido clavulânico, tazobactam e sulbactam) amplia o espectro desse grupo, atingindo a maioria dos anaeróbios, os estafilococos sensíveis à oxacilina e muitos Gram-negativos.

Amoxicilina

Genérico. Amoxicilina.

Apresentações. Cps de 500 mg; cpr revestidos de 875 mg; suspensão com 125 mg/5 mL, 250 mg/5 mL e 500 mg/5 mL com 150 mL.

Farmácia popular. Amoxicilina.

Apresentações. Cps de 500 mg; pó para susp oral com 250 mg/5 mL (fr com 60 ou 150 mL).

Nomes comerciais. Amox-EMS®, Amox-EMS®, Amoxacin®, Amoxi-ped®, Amoxibron®, Amoxicap®, Amoxil®, Amoxil BD®, Amoximed®, Amoxina®, Amoxitan®, Axepen®, Duzimicin®, Germoxil®, Hiconcil®, Novocilin®, Novoxil®, Velamox®, Velamox BD®.

Apresentações. Susp oral com 125, 250, 400 ou 500 mg/5 mL com 60 ou 150 mL; cpr de 500, 875 e 1.000 mg.

Espectro. *Enterococcus faecalis, Streptococcus* sp., bacilos Gram-negativos (*Escherichia coli, Proteus mirabilis, Salmonella typhi, Shigella* sp., *Haemophilus influenzae*), *Neisseria gonorrhoeae, Neisseria meningitidis, Listeria monocytogenes* e anaeróbios Gram-positivos não

produtores de β-lactamases, incluindo *Clostridium* sp. e *Actinomyces israelli*.
Usos. Rinossinusite, otite média aguda, infecção urinária, infecções respiratórias, faringite bacteriana, febre tifoide e profilaxia da endocardite bacteriana.
Contraindicação. Hipersensibilidade aos componentes da fórmula.

Posologia

- 20-50 mg/kg/dia, divididos de 8/8h ou de 12/12 h;
- máximo de 3.000 mg/dia.
- *Infecções graves e infecções por pneumococos de sensibilidade reduzida à penicilina*: 75-100 mg/kg/dia, de 8/8 h.

Modo de administração. VO. A alimentação não interfere na absorção.
Estabilidade. A suspensão oral permanece estável por sete dias à temperatura ambiente ou por 14 dias se mantida no refrigerador. Algumas marcas apresentam tendência à deposição no fundo do frasco, podendo ser necessário recomendar-se que o frasco seja agitado antes de cada administração.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção:* é rápida e quase completa a partir do trato gastrintestinal (TGI); os alimentos não interferem na sua absorção.
- *Pico plasmático:* cápsulas: 2 h; susp: 1 h.
- *Biotransformação:* parcialmente metabolismo hepático.
- *Ligação a proteínas plasmáticas:* 17-20%.
- *Meia-vida:* 0,7-1,4 h em adultos com função renal normal; 1-2 h em crianças; depuração da creatina endógena (DCE) < 10 mL/min: 7-21 h.
- *Eliminação:* urina (80% como droga inalterada).

Ajuste para função hepática e renal. Sem informação na insuficiência hepática (IH). Na disfunção renal, ajustar da seguinte forma:

DCE (mL/min)	> 50	10-50	< 10
Intervalo (h)	8-12	12	24

Reposição na diálise. Dose normal após a sessão de hemodiálise. Na diálise peritoneal ambulatorial contínua (CAPD) e nas formas de hemodiálise contínua veno-venosa (HVVC) ou arteriovenosa (HAVC), considerar a DCE entre 10-50 mL/min; nesse caso, administrar a dose definida do antibiótico a cada 12 h.
Efeitos adversos. Em geral, é bem tolerada. Náuseas, vômitos, diarreia, prurido e irritação gastrintestinal são mais frequentes com doses maiores. Podem ocorrer febre, eritema cutâneo, reações anafiláticas e convulsões.
Interações. A eficácia dos contraceptivos orais pode ser diminuída. O dissulfiram e a probenecida podem aumentar os níveis séricos. O alopurinol pode aumentar a possibilidade de *rash* cutâneo.
Gestação e lactação. Categoria de risco B. Segura na lactação.

Amoxicilina + ácido clavulânico

Genérico. Amoxicilina + clavulanato.
Apresentações. Suspensão oral de 50 mg/mL + 12,5 mg/mL de 75 mL ou 25 mg/mL + 6,25 mg/mL de 75 ou 100 mL; cpr revestidos de 500 + 125 mg; cpr revestidos de 875 + 125 mg; solução injetável de 1 gr + 200 mg de 30 mL.
Nomes comerciais. Clavi-air®, Clavicin®, Clavulin®, Clavulin BD®, Clavulin ES®, Claxam®, Novamox®, Sigma-clav®.
Apresentações. Susp oral de amoxicilina 125 mg + 31,25 mg de ácido clavulânico/5 mL; amoxicilina 200 mg + ácido clavulânico 28,5 mg/5 mL; amoxicilina 250 mg + ácido clavulânico 62,5 mg/5 mL; amoxicilina 400 mg + ácido clavulânico 57 mg/5 mL; amoxicilina 600 mg + ácido clavulânico 42,9 mg/5 mL uso para pneumococos resistentes à penicilina chamada

de ES; cpr de amoxicilina 500 mg + ácido clavulânico 125 mg; cpr de amoxicilina 875 mg + ácido clavulânico 125 mg; amp de 500 mg de amoxicilina + 100 mg de ácido clavulânico ou 1 g de amoxicilina + 200 mg de ácido clavulânico.

Espectro. É ativa contra cocos Gram-positivos (*Staphylococcus aureus* e *Staphylococcus epidermidis*, produtores ou não de β-lactamase, *Staphylococcus saprophyticus, Streptococcus pneumoniae, Enterococcus faecalis, Streptococcus pyogenes* e *Streptococcus viridans*), germes Gram-negativos (*Haemophilus influenzae, Escherichia coli, Proteus mirabilis, Proteus vulgaris, Klebsiella pneumoniae, Moraxella catarrhalis, Neisseria gonorrhoeae, Legionella* sp., *Salmonella* sp., *Shigella* sp., *Bordetella pertussis* e *Yersinia enterocolitica*), anaeróbios em geral. Não apresenta boa atividade contra *Pseudomonas aeruginosa, Serratia* sp., *Enterobacter* sp. *e Citrobacter* sp. ou *Staphylococcus* resistentes à oxacilina.

Usos. Infecções respiratórias, otite, amigdalite e celulite. Opção para o tratamento de infecção de tecidos moles com envolvimento de flora mista e infecções intra-abdominais (associadas a aminoglicosídeo).

Contraindicações. História de icterícia colestática ou disfunção hepatocelular com a medicação.

Posologia

- Dose de 20-40 mg/kg/dia, VO, considerando a amoxicilina, divididos de 8/8 h ou de 12/12 h.
- Em recém-nascidos, 30 mg/kg, EV, de 12/12 h.
- Crianças, 30 mg/kg, EV, de 6/6 h ou de 8/8 h.
- Adultos e crianças com mais de 40 kg, 250-500 mg, de 8/8 h, ou 875 mg, a cada 12 h.
- Em infecções graves, usar 1 g, EV, de 8/8 h ou de 6/6 h.
- No caso de suspeita de pneumococos resistentes à penicilina, utilizar a formulação ES na dose de 90 mg/kg/dia de amoxicilina, a intervalos de 12 h.

Estabilidade. A suspensão ficará estável por 7 dias, se refrigerada. Do contrário, ficará inativa após 48 horas. A infusão EV deve ser administrada em 30-40 min. As soluções reconstituídas para injeção, com água estéril ou solução estéril de NaCl (0,9%), permanecem estáveis por até 4 h se mantidas até 25° C.

Modo de administração. VO ou EV. Pode ser ingerido com ou sem alimentos.

Parâmetros farmacocinéticos. Ver Amoxicilina. O ácido clavulânico não altera a farmacocinética da amoxicilina. Os itens abaixo se referem ao ácido clavulânico.

- *Biotransformação:* metabolismo hepático.
- *Eliminação:* urina (30-40% inalterado).

Ajuste para função hepática e renal. Não utilizar no paciente com colestase ou com disfunção hepatocelular induzida pelo medicamento ou por outras penicilinas. Ajustar conforme a função renal:

DCE (mL/min)	> 30	10-30	< 10
Intervalo (h)	8	12	24

Reposição na diálise. Na hemodiálise, uma dose após cada sessão. Na diálise peritoneal intermitente, não há necessidade de suplementação. Na CAPD, manter os intervalos de 12/12 h.

Efeitos adversos. Diarreia, dor abdominal e náuseas são os efeitos adversos mais comuns; as reações são mais frequentes em formulações com maior concentração de ácido clavulânico. Urticária, febre, candidíase vaginal e colite pseudomembranosa também podem ocorrer.

Interações. O alopurinol aumenta a possibilidade de eritema cutâneo, especialmente em pacientes hiperuricêmicos. A eficácia dos contraceptivos orais pode ser diminuída.

Gestação e lactação. Categoria de risco B na gestação. Segura na lactação.

Amoxicilina + sulbactam

Nomes comerciais. Sulbamox®, Trifamox IBL®.
Apresentações. Susp com 200 mg + 50 mg/mL de 30 mL; cpr revestidos de 250 mg de amoxicilina + 250 mg de sulbactam; cpr revestidos de 500 mg de amoxicilina + 500 mg de sulbactam; cpr revestidos de 875 mg de amoxicilina + 125 mg de sulbactam; fr-amp com 500 mg de amoxicilina + 250 mg de sulbactam ou 1.000 mg de amoxicilina + 500 mg de sulbactam.
Espectro. Semelhante ao da amoxicilina-clavulanato, agindo também contra *Acinetobacter* sp., para o qual o sulbactam tem atividade intrínseca.
Usos. Semelhantes aos da amoxicilina-clavulanato, acrescentando-se as infecções por *Acinetobacter* sp.
Contraindicações. Hipersensibilidade aos componentes da fórmula.
Posologia. Calcular a partir do componente amoxicilina: 40-50 mg/kg/dia, VO, a cada 8 h ou, no caso da suspensão para uso oral, a cada 12 h, 70-100 mg/kg/dia; 50-100 mg/kg/dia, a cada 8 h, EV ou IM.
Estabilidade. A suspensão oral deve ser mantida em geladeira após diluição por, no máximo, 10 dias. A apresentação parenteral deve ser utilizada dentro de 60 min após a diluição.
Parâmetros farmacocinéticos. Sem informação na literatura consultada.
Ajuste para função hepática e renal. Sem informação na IH.

DCE (mL/min)	> 30	10-30	< 10
Intervalo (h)	12	24	48

Efeitos adversos. Náuseas, vômitos, diarreia e dor abdominal são os mais comuns.
Interações. O uso concomitante de amoxicilina e alopurinol aumenta o risco de reações cutâneas do tipo alérgica. A eficácia de contraceptivos orais pode ser reduzida.
Gestação e lactação. Informação não disponível.

Comentários

- No caso de administrações prolongadas, deve-se avaliar as funções hepática e renal do paciente.

Ampicilina

Genérico. Ampicilina.
Apresentações. Cps de 500 mg; susp oral com 250 mg/5 mL de 60 ou 150 mL.
Nomes comerciais. Ampiciflan®, Ampicilab®, Ampicilase®, Ampicilin®, Ampicimax®, Ampilozin®, Amplacilina®, Amplacin®, Amplocilin®, Cilinon®, Parenzyme ampicilina®.
Apresentações. Cpr ou cps com 500 ou 1.000 mg; fr-amp com 500 ou 1.000 mg; susp oral com 250 mg/5 mL de 60 mL.
Espectro. *Enterococcus aecalis (faecalis)*, *Streptococcus pneumoniae, Streptococcus* sp., *Listeria monocytogenes* e *Haemophilus influenzae* não produtores de β-lactamase. Atividade irregular contra cepas de *Escherichia coli, Proteus mirabilis, Salmonella typhi* e espécies de *Shigella*. A maioria das outras bactérias Gram-negativas é resistente.
Contraindicação. Hipersensibilidade aos componentes da fórmula.
Usos. Infecção respiratória, otite média aguda, rinossinusite, faringite bacteriana, infecção urinária, meningite, febre tifoide e sepse neonatal precoce (associada a aminoglicosídeo). Junto com a amoxicilina, é a droga de escolha na maioria das infecções enterocócicas. Nas infecções respiratórias em geral, prefere-se a amoxicilina, que tem menos efeitos adversos e esquema posológico mais favorável.
Posologia. No adulto, em infecções leves a moderadas, usar 500 mg, VO, 6/6 h; nas infecções graves, 1-2 g, 4/4 h EV. Em crianças, seguir as recomendações a seguir:

Peso	Idade	Dose
< 2 kg	< 7 dias	50 mg/kg/dia, 12/24 h
< 2 kg	> 7 dias	75 mg/kg/dia, 8/8 h
> 2 kg	< 7 dias	75 mg/kg/dia, 8/8 h
> 2 kg	> 7 dias	100 mg/kg/dia, 6/8 h
	Crianças maiores	50/400/mg/kg/dia, 6/8 h

Modo de administração. VO. A alimentação interfere na absorção. Administrar com o estômago vazio, 1 h antes das refeições ou 2 h após. Para uso IM, reconstituir o pó liofilizado com água destilada, utilizando 2 mL para 500 mg ou 3 mL para 1 g de ampicilina. Para uso EV direto, reconstituir o pó com água destilada usando 5 mL para 500 mg ou 7,5 mL para 1 g de ampicilina. A partir dessas soluções iniciais, a infusão EV pode ser obtida diluindo-as em soro fisiológico ou glicosado, mantendo uma concentração de 30 mg/mL. O tempo de infusão pode variar de 15-30 minutos.
Estabilidade. A suspensão oral permanece estável por sete dias à temperatura ambiente ou por 14 dias se mantida no refrigerador. A solução reconstituída é estável por 6 h sob refrigeração, e as soluções diluídas para infusão mantêm a estabilidade em soro fisiológico por 24 h à temperatura ambiente e cinco dias sob refrigeração. Se o diluente empregado for soro glicosado, as soluções se mantêm estáveis por 2 h à temperatura ambiente e por 4 h sob refrigeração.
Incompatibilidades. Aminoglicosídeos, aztreonam, clindamicina e cloroquina.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção:* oral: 50%.
- *Pico plasmático:* oral: 1-2 h.
- *Ligação a proteínas plasmáticas:* 15-25%.
- *Meia-vida:* 1-1,8 h; 7-20 h na doença renal terminal.
- *Eliminação:* urina (~90% inalterada) em 24 h.

Ajuste para função hepática e renal. Segura na IH. Ajustar conforme a função renal:

DCE (mL/min)	> 50	10-50	< 10
Intervalo (h)	6	12	24

Reposição na diálise. (adultos e pacientes com mais de 40 kg). Na hemodiálise, é necessária dose de 500 mg após sessão. Na CAPD, usar 250 mg, de 12/12 h.
Efeitos adversos. Náuseas, vômitos, diarreia, prurido, irritação gastrintestinal, febre, eritema cutâneo, reações anafiláticas e convulsões (se a aplicação for EV e rápida).
Interações. A eficácia do uso de contraceptivos orais pode ser diminuída. O dissulfiram e a probenecida podem aumentar os níveis séricos. O alopurinol pode aumentar a possibilidade de *rash* cutâneo.
Gestação e lactação. Categoria de risco B na gestação. Segura na lactação.

Comentários

- Um grama de ampicilina contém 2,7 mEq de sódio.

Ampicilina + sulbactam – Sultamicilina

Genérico. Sulbactam + ampicilina.
Apresentações/preços. Fr-amp com 1,5 g de ampicilina + diluente; fr-amp com 3 g de ampicilina + diluente.
Nomes comerciais. Sulbacter®, Unasyn®.
Apresentações/preços. Cpr revestidos de 375 mg; susp oral com 250 mg de sultamicilina (equivalente a 125 mg de ampicilina e 125 mg de sulbactam)/5 mL de 60 mL; fr com 1.000 mg de sulbactam + 500 mg de ampicilina; fr com 2.000 mg de sulbactam + 1.000 mg de ampicilina.
Espectro. *S. aureus, Staphylococcus* sp., *S. pneumoniae, Enterococcus* sp., *S. pyogenes, S. viridans, H. influenzae, E. coli, Proteus* sp., *Klebsiella pneumoniae, M. catarrhalis, Neisseria* sp., *Legionella* sp., *Salmonella* sp.,

Shigella sp., *B. pertussis* e *Y. enterocolitica*. Boa atividade contra anaeróbios em geral. O componente sulbactam é bastante ativo contra *Acinetobacter* sp.

Posologia. Infecções do trato respiratório superior e inferior, incluindo rinossinusite, otite média e amigdalite, pneumonias, bronquite, infecções do trato urinário (como infecção urinária e pielonefrite), infecções de pele e tecidos moles e infecções gonocócicas. Pode ser usada na continuação do tratamento parenteral para completar o tempo necessário do uso do antibiótico.

Contraindicações. Hipersensibilidade aos componentes da fórmula.

Posologia

Via oral:

- Adultos: 375-750 mg, 2x/dia.
- Crianças com menos de 30 kg: 25-50 mg/kg/dia do componente ampicilina a cada 12 h. Acima de 30 kg, usar dose de adultos: 375-750 mg, 2x/dia.

Via parenteral:

- 50-200 mg/kg/dia, com base no componente ampicilina, a cada 4-6 h. Doses de até 400 mg/kg/dia podem ser usadas em casos de meningite. Em neonatos, a dose sugerida é de 100 mg/kg/dia, mesmo naqueles com menos de sete dias de idade. Não há doses definidas para prematuros. A dose máxima é de 12 g/dia e deve ser utilizada em infecções por *Acinetobacter*.

Modo de administração. VO ou EV, administrar durante 15-30 minutos.

Estabilidade. As soluções diluídas para uso EV devem ser administradas em até 8 horas após a preparação se mantidas à temperatura ambiente e em até 48 horas se mantidas refrigeradas. O diluente de escolha é o SF.

Parâmetros farmacocinéticos

Ver Ampicilina. As informações a seguir se referem ao sulbactam.

- *Ligação a proteínas plasmáticas:* 38%.
- *Meia-vida:* 1-1,3 h em indivíduos com função renal normal.
- *Eliminação:* urina (~75-85% inalterada) em 6 h.

Ajuste para função hepática e renal. Segura na IH. Ajustar conforme função renal:

DCE (mL/min)	> 30	15-29	< 15
Intervalo (h)	6-8	12	24

Reposição na diálise (adultos). Na hemodiálise, é necessária uma dose após a sessão. Na HVVC, 1,5 g EV de 12/12 h. Na CAPD, usar 0,75-1,0 g/dia de 12/12 h.

Efeitos adversos. Diarreia, náuseas e vômitos são os efeitos adversos mais comuns. Dor, espasmos, desconforto epigástrico, *rash*, prurido, urticária e febre podem ocorrer. Enterocolite e colite pseudomembranosa são raras.

Interações. A eficácia do uso de contraceptivos orais pode ser diminuída. O dissulfiram e a probenecida podem aumentar os seus níveis séricos. O alopurinol pode aumentar a possibilidade de *rash*.

Gestação e lactação. Categoria de risco B na gestação. Segura na lactação.

Comentários

- A sultamicilina é um éster duplo no qual a ampicilina e o sulbactam estão unidos por um grupo metileno; 1,5 g de ampicilina/sulbactam contém 150 mg (5 mmol) de sódio.

Oxacilina

Genérico. Oxacilina sódica.

Apresentação. Sol injetável com 500 mg em 5 mL.

Nomes comerciais. Bactocilin®, Oxanon®, Oxapen®, Staficilin N®.

Apresentação. Solução injetável com 500 mg em 5 mL.
Espectro. *Staphylococcus aureus* e *Staphylococcus* coagulase-negativos. É menos ativa contra outros cocos Gram-positivos do que as demais penicilinas e não tem atividade confiável contra *Enterococcus* sp.
Usos. Infecções causadas por *Staphylococcus* sp. resistentes à penicilina.
Contraindicação. Hipersensibilidade aos componentes da fórmula.

Posologia

Neonatos

< 2 kg	< 7 dias	50 mg/kg/dia, divididos de 12/12 h
< 2 kg	> 7 dias	75 mg/kg/dia, divididos de 8/8 h
> 2 kg	< 7 dias	75 mg/kg/dia, divididos de 8/8 h
> 2 kg	> 7 dias	100 mg/kg/dia, divididos de 6/6 h

Crianças

- 100-200 mg/kg/dia, divididos de 4/4 h ou de 6/6 h. Alguns serviços utilizam até 400 mg/kg/dia com sucesso e sem relato de aumento de toxicidade. Dose máxima: 12 g/dia.

Adultos

- 4-12 g/dia, IV, divididos de 4/4 h ou de 6/6 h.

Modo de administração. Para uso IM, reconstituir 500 mg de oxacilina com 3 mL de água destilada ou com soro fisiológico. Para uso EV direto, utilizar 5 mL de água destilada ou de soro fisiológico ou glicosado para 500 mg de oxacilina e, para obter a solução para infusão EV, diluir novamente em soros fisiológico ou glicosado, observando uma concentração final de 10-50 mg/mL. O tempo de infusão pode variar entre 15-30 min.
Estabilidade. As soluções reconstituídas são estáveis por três dias à temperatura ambiente e por sete dias sob refrigeração. As soluções diluídas se mantêm estáveis por 24 h em temperatura ambiente.
Incompatibilidades. Ácidos e aminoglicosídeos.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Pico plasmático:* IM: 30-60 min.
- *Biotransformação:* metabolismo hepático, formando metabólitos ativos.
- *Ligação a proteínas plasmáticas:* ~94%.
- *Meia-vida:* 23-60 min em adultos; prolongado em neonatos e na insuficiência renal (IR); crianças com 1 semana-2 anos: 0,9-1,8 h.
- *Eliminação:* urina e fezes (pequenas quantidades como droga inalterada e metabólitos).

Ajuste para função hepática e renal. Deve-se diminuir a dose na IH moderada ou grave, uma vez que 50% da droga é eliminada por metabolismo hepático. Na disfunção renal, se DCE < 10 mL/min, usar as menores faixas de dose.
Reposição na diálise. Não é necessária.
Efeitos adversos. Eritema, urticária, febre, anafilaxia, diminuição da hemoglobina, neutropenia, hematúria transitória e, raramente, nefropatia.
Interações. A probenecida diminui a excreção renal, aumentando os seus níveis. O efeito dos anticoagulantes pode ser aumentado.
Gestação e lactação. Categoria de risco B na gestação. Seguro na lactação.

Penicilina G benzatina

Genérico. Benzilpenicilina benzatina.
Apresentações. Fr-amp com 600.000 ou 1.200.000 UI em 5 mL.
Farmácia popular. Benzilpenicilina benzatina.
Apresentação. Fr-amp para susp injetável com 1.200.000 UI.
Nomes comerciais. Benzatron®, Benzetacil®, Longacilin®.
Apresentações. Fr-amp com 600.000 ou 1.200.000 UI em 5 mL.

Espectro. *Streptococcus pyogenes* e *Treponema pallidum*.
Usos. Tratamento da faringite e do impetigo estreptocócicos e da sífilis e profilaxia primária e secundária de febre reumática.
Contraindicação. Hipersensibilidade aos componentes da fórmula.

Posologia

- Abaixo de 27,5 kg, 50.000 U/kg, dose única, no máximo 900.000 U.
- acima de 27,5 kg, 900.000 U, dose única.

Adultos

- *Faringite estreptocócica*: 1,2 milhão U, IM, em dose única.
- *Sífilis primária, secundária ou sífilis latente:* 2,4 milhões U, IM, em dose única.
- *Sífilis tardia, terciária e neurossífilis*: 2,4 milhões U/semana, IM, durante três semanas.
- No tratamento da sífilis nos pacientes HIV-positivo, deve-se usar penicilina G cristalina, 20 milhões U/dia, EV, por 10 dias.
- *Profilaxia de febre reumática:* 1,2 milhão U, IM, 1x/mês.

Modo de administração. Para uso IM, reconstituir o pó liofilizado em 4-6 mL de água destilada. *Não* administrar por EV, SC ou IA (intra-arterial). A administração EV pode causar tromboembolismo, parada cardíaca e morte.
Estabilidade. As soluções reconstituídas devem ser utilizadas imediatamente, e as soluções diluídas podem ser armazenadas por 48 h à temperatura ambiente ou por sete dias sob refrigeração.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção:* IM é lenta.
- *Pico plasmático:* 12-24 h.
- *Duração de ação:* 1-4 semanas.
- *Eliminação:* é detectada na urina até 12 semanas após a administração de dose única.

Ajuste para função hepática e renal. Usar com cautela na disfunção hepática. Não é necessário ajuste na insuficiência renal (IR), mas utilizar com cautela.
Efeitos adversos. Podem ocorrer reações de hipersensibilidade com qualquer dose. As reações mais comuns incluem exantema maculopapular, urticária, febre, broncoespasmo, dermatite esfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson e anafilaxia. Anemia hemolítica também é relatada. Nefrotoxicidade é rara.
Interações. O uso de probenecida diminui a excreção renal das penicilinas.
Gestação e lactação. Categoria de risco B na gestação. É segura na lactação.

Comentários

- É uma penicilina de depósito que mantém níveis séricos baixos, mas relativamente constantes, durante 1-3 semanas.

Penicilina G cristalina (Potássica)

Genérico. Benzilpenicilina potássica.
Apresentação. Fr-amp com 5.000.000 UI.
Espectro. *Streptococcus pneumoniae, Enterococcus faecalis, Streptococcus* sp., *Neisseria gonorrhoeae, Neisseria meningitidis, Fusobacterium* sp., *Leptotrichia bucalis, Pasteurella multocida, Clostridium tetani, Clostridium perfringens, Actinomyces israelli, Treponema pallidum* e *Borrelia burgdorferi*.
Usos. Erisipela, pneumonia, sífilis, meningite, endocardite bacteriana, sepse e infecções da pele e de tecidos moles.
Contraindicação. Hipersensibilidade aos componentes da fórmula.

Posologia

- *Recém-nascido* até 7 dias de vida, até 2 kg: 50.000 U/kg/dia, a cada 12 h.

- *Meningite*: 100.000 U/kg/dia, a cada 12 h; até 7 dias, > 2 kg: 75.000 U/kg/dia, a cada 8 h (meningite: dobrar a dose); mais de 7 dias de vida, abaixo de 1,2 kg: 50.000 U/kg/dia, a cada 8 h (dobrar a dose para meningite); entre 1,2-2 kg: 75.000 U/kg/dia, a cada 8 h, dobrando a dose em caso de meningite. Mais de 7 dias, acima de 2 kg: 100.000 U/kg/dia, a cada 6 h, dobrando a dose se a criança apresentar meningite.
- *Sífilis congênita*: 150.000 U/kg/dia, a cada 8 h, por 10 a 14 dias.
- *Meningite por estreptococo B*: 450.000 U/kg/dia, a cada 8 h, por 10 dias.
- *Crianças*: 100.000-250.000 U/kg/dia, a cada 4 ou 6 h.
- *Adultos*: 6-20 milhões de U/dia, EV, divididas de 4/4 h ou de 6/6 h.
- *Profilaxia do estreptococo do grupo B na gestação*: 5 milhões de U/ataque, 2,5 milhões de U a cada 4 h durante o trabalho de parto.

Modo de administração. Para via IM, reconstituir o pó liofilizado em água destilada, utilizando 2 mL para cada 1.000.000 U de penicilina. Para infusão EV, diluir a solução inicial com soros fisiológico ou glicosado, observando-se uma concentração final de 50.000 U/mL. Infundir durante 30-60 minutos.

Estabilidade. Solução reconstituída é estável por sete dias quando refrigerada. As soluções diluídas são estáveis por 48 h em temperatura ambiente ou por sete dias quando refrigeradas.

Incompatibilidades. Bicarbonato de sódio, aminoglicosídeos, tetraciclina, tiopental, aminofilina, ácidos e álcalis.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Pico plasmático:* IM: ~30 min; EV: ~1 h.
- *Biotransformação:* metabolismo hepático (30%), formando o ácido peniciloico.
- *Ligação a proteínas plasmáticas:* 65%.
- *Meia-vida:* 20-50 min em adultos com função renal normal; 3,3-5,1 h na doença renal terminal.
- *Eliminação:* urina.

Ajuste para função hepática e renal. Usar com cautela na disfunção hepática. Na disfunção renal, ajustar conforme orientação a seguir:

DCE (mL/min):	> 50	10-50	< 10
Intervalo (h)	4-6	6	8

Reposição na diálise (adultos). Dose de 2 milhões de U após hemodiálise. Na CAPD, utilizar 50% da dose normal.

Efeitos adversos. As reações de hipersensibilidade são as mais comuns e independem da dose. Essas reações incluem exantema maculopapular, urticária, febre, broncoespasmo, dermatite esfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson e anafilaxia. Convulsões, parestesias e irritabilidade neuromuscular podem ser observadas com altas doses. Anemia hemolítica também é relatada. Nefrotoxicidade é rara.

Interações. A probenecida e a sulfimpirazona diminuem a secreção tubular renal da penicilina, aumentando seus níveis séricos. A administração da penicilina G potássica simultaneamente com diuréticos poupadores de potássio ou com inibidores da enzima de conversão da angiotensina II pode favorecer o acúmulo de potássio. A indometacina causa um leve aumento da meia-vida. Os salicilatos competem pela secreção tubular renal e aumentam a meia-vida.

Gestação e lactação. Categoria de risco B na gestação. As penicilinas são encontradas em pequenas quantidades no leite materno, seguro na lactação.

Comentários

- Cada milhão de unidades de penicilina G potássica contém 1,7 mEq de potássio.

Penicilina G procaína

Nomes comerciais. Despacilina®, Penkaron®, Wycillin®.
Apresentação. Fr-amp com 400.000 UI.
Espectro. *Streptococcus pneumoniae* e outras espécies de *Streptococcus, Neisseria gonorrhoeae* não produtora de β-lactamase e *Treponema pallidum*.
Usos. Pneumonia pneumocócica (somente cepas plenamente sensíveis), sífilis, faringite e celulite estreptocócica.
Contraindicação. Hipersensibilidade aos componentes da fórmula.

Posologia

- *Neonatos:* 50.000 U/kg/dia, IM, em uma dose (evitar o uso, pois há risco de abscessos frios e toxicidade pela procaína).
- *Crianças:* 25-50.000 U/kg/dia, IM, de 12/12 h ou de 24/24 h.
- *Adultos*: 400.000 U, de 12/12 h.

Modo de administração. A suspensão para injeção IM profunda deve ser obtida por adição de 2 mL de água destilada ao pó liofilizado.
Estabilidade. Após reconstituição, pode ser armazenada sob refrigeração por até sete dias.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção:* IM: lenta.
- *Pico plasmático:* 1-4 h.
- *Duração de ação:* 15-24 h.
- *Biotransformação:* ~30% sofre metabolismo hepático, formando metabólitos inativos.
- *Ligação a proteínas plasmáticas:* 65%.
- *Eliminação:* urina (60-90% inalterada); prolongada na IR e em neonatos.

Ajuste para função hepática e renal. Usar com cautela na disfunção hepática e renal.
Efeitos adversos. As reações de hipersensibilidade são as mais comuns. As manifestações de alergia à penicilina incluem exantema maculopapular, urticária, febre, broncoespasmo e anafilaxia.
Interações. A probenecida e a sulfimpirazona diminuem a secreção tubular renal da penicilina, aumentando seus níveis séricos.
Gestação e lactação. Segura durante a gestação (categoria de risco B) e na lactação.

Penicilina V (fenoximetilpenicilina potássica)

Nomes comerciais. Meracilina®, Pen-Ve®, Pencilin-V®.
Apresentações. Cpr com 500.000 UI; susp com 400.000 UI/5 mL de 60 mL.
Espectro. *Streptococcus pyogenes* e *Streptococcus pneumoniae.*
Usos. Faringite estreptocócica, erisipela, profilaxia da endocardite e na prevenção primária da febre reumática.
Contraindicação. Hipersensibilidade aos componentes da fórmula.
Posologia. 25.000-90.000 U/kg, VO, divididas de 4/4 h, 6/6 h ou de 8/8 h; profilaxia de febre reumática, 125 mg (200.000 U), VO, de 12/12 h. Adultos: 500.000-1.000.000 U, VO, de 4/4 h ou de 6/6 h.
Modo de administração. Pode ser administrada com água 1 h antes ou 2 h após as refeições.
Estabilidade. A suspensão pode ser mantida por até 14 dias, sob refrigeração, após a reconstituição.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção:* 60-73%.
- *Pico plasmático:* 0,5-1 h.
- *Ligação a proteínas plasmáticas:* 80%.
- *Meia-vida:* 30 min, prolongada na IR.
- *Eliminação:* urina (inalterada e metabólitos).

Ajuste para função hepática e renal. Usar com cautela na disfunção hepática. Na dis-

função renal com DCE < 10 mL/min, utilizar 250 mg (400.000 UI) a cada 6 horas.

Reposição na diálise. Não há necessidade de reposição.

Efeitos adversos. As reações de hipersensibilidade são as mais comuns e independem da dose. Entre elas incluem-se exantema maculopapular, urticária, febre, broncoespasmo, dermatite esfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson e anafilaxia. Anemia hemolítica também é relatada. Nefrotoxicidade é rara.

Interações. A probenecida diminui a excreção renal das penicilinas.

Gestação e lactação. Categoria de risco B na gestação. As penicilinas são encontradas em pequenas quantidades no leite materno, seguro na lactação.

Comentários

- 1 mg de fenoximetilpenicilina corresponde a 1.695 UI.

Piperacilina + Tazobactan

Genérico. Piperacilina sódica + tazobactan sódico.

Apresentações. Solução injetável de 30 mL com 2 g de piperacilina + 250 mg de tazobactan ou de 40 mL com 4 g de piperacilina + 500 mg de tazobactan.

Nomes comerciais. Tazocilina®, Tazocin®, Tazpen®.

Apresentações. Fr-amp de 2,25 ou 4,5 g de 30 ou 50 mL respectivamente.

Espectro. *Klebsiella, Pseudomonas aeruginosa, Proteus* sp. e *Enterobacter* sp. Ativa também contra cocos Gram-positivos, incluindo enterococos. O tazobactan expande a atividade da piperacilina para cepas produtoras de β-lactamases de *Staphylococcus aureus, Haemophilus influenzae, Enterobacteriaceae, Pseudomonas* sp., *Klebsiella* sp., *Citrobacter* sp., *Serratia* sp. e anaeróbios em geral, inclusive *Bacteroides fragilis*.

Usos. Infecções grazves por bactérias sensíveis Gram-negativas, como sepse, pneumonias, pielonefrite, infecções de pele, ossos, articulações e infecções ginecológicas.

Contraindicação. Hipersensibilidade aos componentes da fórmula.

Posologia. A segurança da associação em crianças abaixo de 12 anos não foi estabelecida, mas essa associação é provavelmente segura, pois o componente piperacilina mostrou-se seguro. Usar 150-300 mg/kg/dia do componente piperacilina, a cada 6 h; em infecções graves por *Pseudomonas,* pode-se utilizar 400 mg/kg/dia. Adultos: 2,25-4,5 g, a cada 6 ou 8 h.

Modo de administração. Administrar por via EV, em infusão por 30 min ou mais. Pode ser diluída em SF ou SG a 5%.

Estabilidade. Após reconstituída, pode ser armazenada por 24 h (temperatura ambiente) ou até 7 dias sob refrigeração.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Biotransformação:* piperacilina: 6-9% é metabolizado, formando metabólitos com fraca atividade; tazobactan: ~26% é metabolizado a metabólitos inativos.
- *Ligação a proteínas plasmáticas:* ~30%.
- *Meia-vida:* 0,7-1,2 h.
- *Eliminação:* piperacilina: urina (68% inalterada) e fezes (10-20%); tazobactan: urina (80% como metabólitos inativos). Ambos são dependentes da função renal. A função hepática não altera a farmacocinética de ambas as drogas.

Ajuste para função hepática e renal. Sem informação na IH. Na disfunção hepática, ajustar da seguinte forma: DCE entre 20-40 mL/min: 2,25 g, intervalo de 6 h; DCE < 20 mL/min: 2,25 g, intervalo de 8 h.

Reposição na diálise (adultos). Administrar 2,25 g, a cada 8 h, e uma dose adicional de 0,75 g depois de cada hemodiálise. HVVC: 2,25 g, EV, 6/6 h.

Efeitos adversos. Náuseas, vômitos, diarreia, hipertensão, insônia, cefaleia,

agitação, febre, tonturas, vertigens, *rash*, prurido, colite pseudomembranosa, broncoespasmo. Pode haver eosinofilia, neutropenia, tempo de protrombina elevado, falsa positividade do teste de Coombs, alterações nas enzimas hepáticas e aumento da creatinina.

Interações. As tetraciclinas podem diminuir o efeito da piperacilina. Os aminoglicosídeos inativam *in vitro* a piperacilina. Deve-se evitar o uso das duas drogas em um mesmo recipiente.

Gestação e lactação. Categoria de risco B na gestação. A amamentação pode determinar diarreia e candidíase na criança.

Comentários

- Cada grama de piperacilina contém 2,35 mEq de sódio.

Ticarcilina + Ácido clavulânico

Nome comercial. Timentin®.

Apresentação. Fr-amp com 3 g de ticarcilina + 100 mg de ácido clavulânico.

Espectro. Ativa contra cocos Gram-positivos, incluindo *Staphylococcus aureus* oxacilino-sensíveis, mas não é confiável contra *Enterococcus* sp. Ativa contra *Escherichia coli, Klebsiella* sp., *Proteus* sp., *Shigella* sp., *Haemophilus influenzae, Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter* sp., *Acinetobacter* sp. e *Stenotrophomonas maltophilia*. Muito ativa contra anaeróbios em geral, incluindo *Bacteroides fragilis*.

Usos. Infecções intra-abdominais e pélvicas, osteomielite, pneumonia, bacteremias, infecção do trato urinário, infecções de pele e de tecidos moles.

Contraindicação. Hipersensibilidade aos componentes da fórmula.

Posologia

- Calcular pelo componente *ticarcilina*.
- *Neonatos a termo e lactentes de até 3 meses*: 200-300 mg/kg/dia, a cada 6 h.
- *Crianças*: 200 a 400 mg/kg/dia, reservando-se as doses mais altas para infecções graves. Não ultrapassar 24 g/dia.
- *Adultos*: 3,1 g, EV, de 4/4 h ou de 6/6 h.

Modo de administração. Não administrar por via IM. Para administração EV direta, reconstituir o pó liofilizado com 13 mL de água destilada ou com soro fisiológico. As soluções para infusão EV podem ser obtidas por diluição da solução inicial em soro fisiológico, glicosado ou em solução de Ringer lactato, observando-se concentrações finais entre 10-100 mg. Infundir em 30 min.

Estabilidade. A solução reconstituída é estável por 6 h à temperatura ambiente e por três dias no refrigerador. As soluções para infusão EV são estáveis por 24 h em temperatura ambiente ou por sete dias no refrigerador.

Incompatibilidades. Bicarbonato de sódio e aminoglicosídeos (administrar com 1 h de intervalo).

Parâmetros farmacocinéticos

Ticarcilina

- *Absorção:* IM: 86%.
- *Pico plasmático:* IM: 30-75 min.
- *Ligação a proteínas plasmáticas:* 45-65%.
- *Meia-vida:* 66-72 min; prolongada na IH e na IR.
- *Eliminação:* quase completamente eliminada na urina (inalterada e metabólitos) e nas fezes (3,5%).

Ajuste para função hepática e renal. Na disfunção hepática concomitante com disfunção renal (DCE < 10 mL/min), utilizar 2 g de ticarcilina a cada 24 horas. Na disfunção renal, ajustar conforme a seguir:

DCE (mL/min)	> 50	10-50	< 10
Dose (g)	1-2	1-2	1-2
Intervalo (h)	4	8	12

Reposição na diálise. Dose de 3 g após hemodiálise. Na HVVC, considerar a dose

para DCE entre 10-50. No paciente em CAPD, considerar a dose para DCE < 10 mL/min.

Efeitos adversos. Hipopotassemia, com alcalose metabólica, é frequente. Hipomagnesemia também pode ocorrer. Reações de hipersensibilidade, como erupções cutâneas, prurido, urticária, febre e reações anafiláticas, são raras. Anemia, trombocitopenia, disfunção plaquetária, leucopenia e eosinofilia podem ser observadas. Podem ocorrer convulsões e irritabilidade neuromuscular com o uso de doses elevadas e pode haver descompensação de insuficiência cardíaca pelo aporte elevado de sódio.

Interações. Inativação de aminoglicosídeos quando misturados no mesmo frasco; probenecida reduz a excreção da ticarcilina.

Gestação e lactação. Categoria de risco B na gestação. Usar com cautela na lactação.

Comentários

Contém, aproximadamente, 5,2 mEq de sódio por grama de ticarcilina.

CEFALOSPORINAS

É um dos grupos de antimicrobianos mais utilizados; entretanto é também o grupo mais inadequadamente empregado, principalmente para tratamento empírico e para profilaxia cirúrgica.

Sua capacidade de induzir resistência à oxacilina em estafilococos e de selecionar Gram-negativos produtores de diversas β-lactamases tem levado vários autores a atribuir às cefalosporinas o papel de principais responsáveis pela aceleração do processo de resistência bacteriana aos antibióticos, observado nos últimos anos.

Didaticamente, podem ser divididas, de acordo com a atividade antibacteriana, em quatro gerações, descritas a seguir. Todas as gerações têm em comum a ausência de atividade contra enterococos e estafilococos resistentes à oxacilina, além de fraca atividade contra anaeróbios (com exceção da cefoxitina).

Cefalosporinas de primeira geração

Incluem cefadroxila, cefalexina, cefalotina e cefazolina e são bastante ativas contra estafilococos sensíveis à oxacilina e contra estreptococos. Sua atividade contra pneumococos é inferior à da amoxicilina e à da ampicilina, mesmo contra cepas com reduzida sensibilidade à penicilina. Muitos Gram-negativos que eram sensíveis no passado, como *Escherichia coli* e *Klebsiella*, estão se tornando resistentes. Elas não têm ação significativa contra *Haemophilus influenzae*.

Seus principais usos se limitam, hoje, ao tratamento oral de infecções urinárias e de infecções da pele e dos tecidos moles (cefalexina e cefadroxila) e à antibioticoprofilaxia cirúrgica (cefalotina e cefazolina).

Cefadroxila

Genérico. Cefadroxila.

Apresentações. Cps com 500 mg; susp com 250 e 500 mg/5 mL de 100 mL.

Nomes comerciais. Cedroxil®, Cefamox®.

Apresentações. Cps ou cpr com 500 mg e cpr de 1.000 mg; susp com 250 ou 500 mg/5 mL de 100 mL.

Espectro. *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus* sp. e *Staphylococcus* sp. sensíveis à oxacilina; alguns Gram-negativos (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*). Sua atividade contra anaeróbios é baixa e limita-se a germes da cavidade oral.

Usos. Infecções urinárias, infecções de pele e de tecidos moles e infecções das vias aéreas.

- Adultos e crianças acima de 40 kg: 250 mg-1 g, a cada 6-8 h, dose máxima de 4 g/dia.

Estabilidade. Após a reconstituição, a suspensão pode ser mantida sob refrigeração por até 14 dias. Algumas marcas recomendam *não* colocar sob refrigeração.
Modo de administração. Se administrada com alimento, o pico sérico é retardado, mas a absorção total da droga não é diminuída.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção:* é rápida e adequada a partir do TGI.
- *Pico plasmático:* 1 h.
- *Meia-vida:* 1-2 h; 20-24 h na IR.
- *Eliminação:* urina (> 80% inalterada) em 6 h.

Ajuste para função hepática e renal. Usar com cautela na disfunção hepática. Na disfunção renal, ajustar conforme esquema a seguir:

DCE (mL/min)	> 50	10-50	< 10
Intervalo (h)	6-8	8-12	2-24

Reposição na diálise. Dose de 250 mg após hemodiálise; na CAPD, administrar 250 mg, de 8/8 h ou de 12/12 h.
Efeitos adversos. Hipersensibilidade (exantema maculopapular, urticária, febre, eosinofilia, broncoespasmo, anafilaxia). Alguns pacientes alérgicos à penicilina também o são às cefalosporinas. Teste de Coombs positivo, raramente hemólise, granulocitopenia e trombocitopenia. Diarreia, necrose tubular renal e nefrite intersticial (raros), aumento das transaminases.
Interações. Aminoglicosídeos, diuréticos de alça e vancomicina potencializam a nefrotoxicidade.
Gestação e lactação. Categoria de risco B na gestação. Segura na lactação.

Cefalotina

Genérico. Cefalotina sódica.
Apresentação. Fr-amp com 1 g em 5 ou 10 mL.
Nomes comerciais. Cefalotil®, Cefariston®, Ceflen®, Keflin®.
Apresentação. Fr-amp com 1 g.
Espectro. *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus* sp., *Staphylococcus* sp.; alguns Gram-negativos (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*). Sua atividade contra anaeróbios é baixa.
Usos. Pneumonias, infecções urinárias, infecções de pele e de tecidos moles, infecções das vias aéreas superiores e profilaxia cirúrgica.
Contraindicação. Hipersensibilidade aos componentes da fórmula.

Posologia

- *Até 1 semana:* 40 mg/kg/dia, de 8/8 h ou de 12/12 h.
- *1-4 semanas:* 60-80 mg/kg/dia, de 6/6 ou de 8/8 h.
- *Acima de 4 semanas:* 75-160 mg/kg/dia, de 4/4 ou de 6/6 h.
- *Adultos e crianças acima de 40 kg*: 0,5-2 g, EV, de 4/4 h ou de 6/6 h; dose máxima de 12 g/dia.

Modo de administração. Por via IM, adicionando-se 4 mL de água destilada ao pó liofilizado; por via EV direta, adicionando-se 10 mL de água destilada ao pó liofilizado; por infusão EV, diluindo-se a solução inicial com soro fisiológico ou glicosado até uma concentração de 20 mg/mL. Infundir em 30 min.
Estabilidade. A solução reconstituída é estável por 12 h em temperatura ambiente e por quatro dias se mantida sob refrigeração. Para infusão EV, a diluição com solução fisiológica ou glicosada é estável por 24 h em temperatura ambiente ou por quatro dias quando refrigerada.
Incompatibilidades. Aminoglicosídeos, antimicrobianos em geral, barbitúricos,

bleomicina, dopamina, doxorrubicina, eritromicina, lipídeos e tetraciclina.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção:* é pouco absorvida a partir do TGI.
- *Pico plasmático:* 30 min por via IM.
- *Ligação a proteínas plasmáticas:* 70%.
- *Biotransformação:* 20-30% sofre metabolismo hepático.
- *Meia-vida:* 30-50 min, prolongada na IR.
- *Eliminação:* urina (60-70% como droga inalterada e metabólitos).

Ajuste para função hepática e renal. Usar com cautela na disfunção hepática. Na disfunção renal, ajustar conforme esquema a seguir:

DCE (mL/min)	> 50	10-50	< 10
Intervalo (h)	6	8	12

Reposição na diálise (adultos). Administrar dose de 500 mg após hemodiálise. Na CAPD, 0,5-1 g, de 12/12 h.
Efeitos adversos. Hipersensibilidade (exantema maculopapular, urticária, febre, eosinofilia, broncoespasmo, anafilaxia). Alguns pacientes alérgicos à penicilina também o são às cefalosporinas. Tromboflebites, teste de Coombs positivo, raramente hemólise, granulocitopenia e trombocitopenia. Diarreia, necrose tubular renal e nefrite intersticial (raros), aumento das transaminases.
Interações. Aminoglicosídeos, diuréticos de alça e vancomicina potencializam a nefrotoxicidade.
Gestação e lactação. Categoria de risco B na gestação. Segura na lactação.

Comentários

- Não cruza a barreira hematencefálica.
- Muito dolorosa para uso IM.
- Apresenta 2,8 mEq de sódio e 30 mg de bicarbonato por grama.

Cefazolina

Genérico. Cefazolina sódica.
Apresentação. Fr-amp de 1.000 mg em 10 mL.
Nomes comerciais. Ceftrat®, Cellozina®, Fazolon®.
Apresentação. Fr-amp de 1.000 mg em 10 mL.
Espectro. *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus* sp., *Staphylococcus* sp.; alguns Gram-negativos (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*). Sua atividade contra anaeróbios é baixa e limita-se a germes da cavidade oral.
Usos. Profilaxia cirúrgica, pneumonias, infecções do trato urinário, infecções de pele e de tecidos moles e infecções das vias aéreas superiores.
Contraindicação. Hipersensibilidade aos componentes da fórmula.

Posologia

- *Até 1 semana:* 15-20 mg/kg, de 12/12 h.
- *1-4 semanas:* 15-20 mg/kg, de 8/8 h ou de 12/12 h.
- *Acima de 4 semanas:* 8-25 mg/kg, de 6/6 h ou de 8/8 h.
- *Adultos e crianças acima de 40 kg*: 0,5-1,5 g, EV ou IM, de 6/6 h ou de 8/8 h; dose máxima de 6 g/dia.

Modo de administração. Por via IM, adiciona-se ao pó liofilizado um volume de 2-4 mL de água destilada ou de soro fisiológico. Para administração EV direta, adiciona-se ao pó liofilizado um volume de 5-10 mL de água destilada. Para infusão EV, pode-se utilizar como diluentes soluções fisiológica, glicosada, glicofisiológica e soluções de Ringer com ou sem lactato de sódio, respeitando uma concentração final entre 10-20 mg/mL. A infusão deve ser feita em 30 min.
Estabilidade. A solução reconstituída é estável por 24 h à temperatura ambiente e por 10 dias se mantida sob refrigeração. Para infusão EV, a diluição com solução fi-

siológica ou glicosada é estável por 24 h à temperatura ambiente ou por quatro dias quando refrigerada.

Incompatibilidades. Barbitúricos, eritromicina e gluconato de cálcio.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Pico plasmático:* IM: 0,5-2 h.
- *Biotransformação:* mínimo metabolismo hepático.
- *Ligação a proteínas plasmáticas:* 74-86%.
- *Meia-vida:* 90-150 min; prolongado na IR.
- *Eliminação:* urina (80-100% inalterada).

Ajuste para função hepática e renal. Usar com cautela na disfunção hepática. Na disfunção renal, ajustar conforme esquema a seguir:

DCE (mL/min)	> 50	10-50	< 10
Intervalo (h)	6-8	12	24

Reposição na diálise (adultos). De 0,5-1 g após hemodiálise; na CAPD, 0,5 g, de 12/12 h.

Efeitos adversos. Hipersensibilidade (exantema maculopapular, urticária, febre, eosinofilia, broncoespasmo, anafilaxia). Alguns pacientes alérgicos à penicilina também o são às cefalosporinas. Tromboflebites, teste de Coombs positivo, raramente hemólise, granulocitopenia e trombocitopenia, alterações na coagulação em pacientes urêmicos. Diarreia, necrose tubular aguda e nefrite intersticial (raros), aumento das transaminases.

Interações. Aminoglicosídeos, diuréticos de alça e vancomicina potencializam a nefrotoxicidade.

Gestação e lactação. Categoria de risco B na gestação. Segura na lactação.

Comentários

- Atinge níveis adequados após aplicação IM, sendo bem tolerada por essa via.
- Não cruza a barreira hematencefálica.
- Possui 2 mEq de sódio por grama.

Cefalosporinas de segunda geração

Incluem o cefaclor (oral), a cefuroxima (oral e parenteral) e a cefoxitina (parenteral).

> As cefalosporinas de segunda geração caracterizam-se, em relação às de primeira geração, por um aumento de atividade contra Gram-negativos, especialmente *Haemophilus influenzae*.

A cefoxitina tem fraca atividade contra cocos Gram-positivos, mas é a única cefalosporina com boa atividade contra anaeróbios (no entanto, é inferior a outros anaerobicidas, como metronidazol, clindamicina e penicilinas associadas a inibidores de β-lactamases). Além disso, a molécula da cefoxitina é mais estável do que as das demais cefalosporinas frente às β-lactamases de espectro ampliado produzidas por *Klebsiella* e por *Escherichia coli*. Entretanto, por sua potente capacidade de indução de outras β-lactamases, a cefoxitina deve ter seu uso restrito à profilaxia antimicrobiana de curta duração em cirurgias de intestino.

O cefaclor, o cefprozil e a cefuroxima mostram boa atividade contra cocos Gram-positivos (semelhante à das cefalosporinas de primeira geração) e fraca ação contra anaeróbios. Assim, seus principais usos são em infecções respiratórias, por agirem contra pneumococos, estafilococos, estreptococos e *H. influenzae*. A cefuroxima é a mais potente das três, mas é a que apresenta menor tolerabilidade no uso oral. Penetra bem no líquido cerebrospinal, sendo excelente opção para antibioticoprofilaxia em cirurgias do sistema nervoso central.

Cefaclor

Genérico. Cefaclor.
Apresentações. Susp 250 mg/5 mL ou 375 mg/5 mL; cps de 500 mg.
Nomes comerciais. Ceclor®, Ceclor AF®, Ceclor BD®.
Apresentações. Cpr ou cps de 500 mg; cpr de liberação prolongada de 750 mg; susp com 250 ou 375 mg/5 mL de 100 mL.
Espectro. *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus* sp., *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Haemophilus influenzae* e *Moraxella catarrhalis*. Sua atividade contra anaeróbios é baixa e limita-se a germes da cavidade oral.
Usos. Infecções urinárias, infecções de pele e de tecidos moles e infecções de vias aéreas.
Contraindicação. Hipersensibilidade aos componentes da fórmula.

Posologia

- *Até 1 semana:* 20-40 mg/kg/dia, de 8/8 h ou de 12/12 h.
- *1-4 semanas:* 20-40 mg/kg/dia, de 6/6 h ou de 8/8 h.
- *Acima de 4 semanas:* 20-40 mg/kg/dia, de 8/8 h ou de 12/12 h.
- *Adultos e crianças acima de 40 kg*: 0,25-0,5 g, VO, de 8/8 h; dose máxima de 4 g/dia.

Modo de administração. A administração com alimentos retarda a absorção.
Estabilidade. A suspensão reconstituída deve ser mantida sob refrigeração por até 14 dias.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção:* é adequada a partir do TGI.
- *Pico plasmático:* cápsulas: 60 min; suspensão: 45 min.
- *Biotransformação:* sofre metabolismo hepático parcial.
- *Ligação a proteínas plasmáticas:* 25%.
- *Meia-vida:* 0,5-1 h; prolongada na IR.
- *Eliminação:* urina (80% inalterada).

Ajuste para função hepática e renal. Usar com cautela na disfunção hepática. Na disfunção renal, ajustar conforme esquema a seguir:

DCE (mL/min)	> 50	10-50	< 10
Dose (%)	100	100	50

Reposição na diálise (adultos). Dose de 250 mg após hemodiálise. Na CAPD, 250 mg, de 8/8 h ou de 12/12 h. Não existem dados disponíveis nas formas de HVVC ou HAVC.
Efeitos adversos. Hipersensibilidade (exantema maculopapular, urticária, febre, eosinofilia, broncoespasmo, anafilaxia). Alguns pacientes alérgicos à penicilina também o são às cefalosporinas. Teste de Coombs positivo, raramente hemólise, granulocitopenia e trombocitopenia. Diarreia, necrose tubular aguda e nefrite intersticial (raros) e doença do soro.
Interações. Aminoglicosídeos, diuréticos de alça e vancomicina potencializam a nefrotoxicidade.
Gestação e lactação. Categoria de risco B na gestação. Seguro na lactação.

Comentários

- Concentrações baixas nas secreções do ouvido médio, levando a algumas falhas terapêuticas quando usado em otite média.
- Resistência crescente entre os pneumococos.

Cefoxitina

Genérico. Cefoxitina sódica.
Apresentações. Fr-amp de 1 g em 10 mL.
Nome comercial. Cefton®.
Apresentações. Fr-amp de 1 g.
Espectro. Atividade contra cocos Gram-positivos inferior à das cefalosporinas de

primeira geração. Ação ampliada para Gram-negativos (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus* sp., *Haemophilus influenzae*) e anaeróbios, inclusive para a maioria das cepas de *Bacteroides fragilis*.

Contra-indicações. Hipersensibilidade aos componentes da fórmula.

Usos. Profilaxia em cirurgias colorretais, infecções intra-abdominais.

Posologia

- *Até 4 semanas:* 90-100 mg/kg/dia, em três doses.
- *Acima de 4 semanas:* 80-160 mg/kg/dia, em 4-6 doses.
- *Adultos*: 1-2 g, EV ou IM, de 6/6 h ou de 8/8 h; dose máxima de 12 g/dia.

Modo de administração. IM ou EV. A administração EV em *bolus* deve ser lenta, em 3-5 min, em uma concentração não excedente a 100 mg/mL, ou em infusão durante 10-60 min, com concentração não excedente a 40 mg/mL.

Estabilidade. A solução reconstituída é estável por 24 h à temperatura ambiente ou por 48 h quando refrigerada. Pode ser usado soro glicosado ou fisiológico para infusão EV.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Pico plasmático:* IM: 20-30 min.
- *Ligação a proteínas plasmáticas:* 65-79%.
- *Meia-vida:* 45-60 min; prolongada na IR.
- *Eliminação:* urina (85% inalterada).

Ajuste para função hepática e renal. Usar com cautela na disfunção hepática. Na disfunção renal, ajustar conforme esquema a seguir:

DCE (mL/min)	> 50	10-50	< 10
Intervalo (h)	6-8	8-12	4-48

Reposição na diálise (adultos). Dose de 1 g após a hemodiálise. Na CAPD, 1 g, de 24/24 h.

Efeitos adversos. Hipersensibilidade (exantema maculopapular, urticária, febre, eosinofilia, broncoespasmo, anafilaxia). Alguns pacientes alérgicos à penicilina também o são às cefalosporinas. Tromboflebites, teste de Coombs positivo, raramente hemólise, granulocitopenia e trombocitopenia. Diarreia, necrose tubular aguda e nefrite intersticial (raros) e alterações das provas de função hepática.

Interações. Aminoglicosídeos, diuréticos de alça e vancomicina potencializam a nefrotoxicidade.

Gestação e lactação. Categoria de risco B na gestação. Segura na lactação.

Comentários

- Não atinge níveis terapêuticos no sistema nervoso central.
- Poderosa indutora da produção de β-lactamases em algumas bactérias Gram-negativas.

Cefprozil

Nome comercial. Cefzil®.

Apresentações. Cpr de 500 mg; susp reconstituída de 250 mg/5 mL de 100 mL.

Espectro. *Staphylococcus* meticila-resistente, muitos *Streptococcus* e vários bacilos Gram-negativos, incluindo *Escherichial coli*, *Klebsiella* sp., *Proteus mirabilis*, *Haemophilus influenzae* e *Moraxella* sp.

Usos. Tratamento de otite média, infecções envolvendo o trato respiratório superior e inferior, infecções de pele.

Contraindicação. Hipersensibilidade aos componentes da fórmula.

Posologia

Dose usual

- Menores de 12 anos: 7,5-15 mg/kg/dia, divididos em duas tomadas.
- Maiores de 12 anos: 250-500 mg, a cada 12 horas, ou 500 mg, a cada 24 horas (máximo de 1 g/dia).

Modo de administração. VO. Pode ser ingerido com alimentos.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção:* é adequada a partir do TGI (94%).
- *Pico plasmático:* 1,5 h.
- *Ligação a proteínas plasmáticas:* 35-45%.
- *Meia-vida:* 1,3 h em indivíduos com função renal normal.
- *Eliminação:* urina (61% inalterada).

Ajuste para função hepática e renal. Não é necessário ajuste na IH. DCE < 30 mL/min: administrar 50% da dose.
Reposição na diálise. Administrar uma dose após hemodiálise.
Efeitos adversos. *Rash*, prurido, urticária, cefaleia, tontura, hiperatividade, insônia, confusão, diarreia, náusea, vômito, dor abdominal, leucopenia, trombocitopenia, eosinofilia, aumento das transaminases, icterícia colestática, aumento da creatinina.
Interações. Probenecida pode diminuir a eliminação de cefalosporinas. Furosemida e aminoglicosídeos, em combinação com cefprozil, pode resultar em maior risco de nefrotoxicidade.
Gestação e lactação. Categoria de risco B na gestação. É secretado no leite materno; usar com cautela na lactação.

Cefuroxima – acetilcefuroxima

Genérico. Cefuroxima sódica.
Apresentação. Fr-amp solução injetável com 750 mg.
Nomes comerciais. Monocef®, Zencef®, Zinacef®, Zinnat®.
Apresentações. Fr-amp solução injetável com 750 mg; cpr de 250 e 500 mg; susp fr com 250 mg/mL de 50 ou 70 mL..
Espectro. *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus* sp., *Staphylococcus aureus* sensíveis à oxacilina. Ação ampliada para Gram-negativos (*Escherichia coli*, *Citrobacter* sp., *Klebsiella* sp., *Proteus* sp., *Haemophilus* sp., *Enterobacter* sp., *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria* sp.).
Usos. Infecções de pele e de tecidos moles, artrite séptica, osteomielite, celulite periorbitária e infecções de vias aéreas.
Contraindicação. Hipersensibilidade aos componentes da fórmula.

Posologia

- *Até 1 semana:* não é recomendado.
- *1-4 semanas:* 30-50 mg/kg/dia, EV, de 6/6 h ou de 8/8 h.
- *Acima de 4 semanas:* 50-240 mg/kg/dia, EV, divididos de 6/6 h ou de 8/8 h; por VO, 30-50 mg/kg/dia, a cada 12 h.
- *Adultos*: 0,5-1,5 g, EV, de 8/8 h, dose máxima de 9 g/dia; 125-500 mg, VO, a cada 12 h.

Modo de administração. VO, podendo ser administrado com a alimentação. As soluções para infusão EV podem ser obtidas por reconstituição do pó liofilizado em 6 mL de água destilada e diluição em soluções fisiológica, glicosada, glicofisiológica e de Ringer, com ou sem lactato de sódio, observando-se uma concentração de até 30 mg/mL. Infundir em 15-60 min.
Estabilidade. A solução reconstituída é estável por 24 h à temperatura ambiente ou por 48 h quando refrigerada. As suspensões diluídas são estáveis por 24 h à temperatura ambiente e por sete dias sob refrigeração.
Incompatibilidades. Aminoglicosídeos.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção:* a oral é aumentada com os alimentos.
- *Pico plasmático:* IM: ~15-60 min; EV: 2-3 min.
- *Biodisponibilidade:* 52% com os alimentos; 37% em jejum.
- *Ligação a proteínas plasmáticas:* 33-50%.
- *Meia-vida:* 1-2 h em adultos; prolongada na IR.

- *Eliminação:* urina (66-100% inalterada).

Ajuste para função hepática e renal. Usar com cautela na IH. Na disfunção renal, ajustar conforme segue a seguir:

DCE (mL/min)	> 50	10-50	< 10
Intervalo (h)	8	8-12	12-24

Reposição na diálise. Dose adicional após a hemodiálise de 750 mg, EV, ou 250 mg, VO.

Efeitos adversos. Hipersensibilidade (exantema maculopapular, urticária, febre, eosinofilia, broncoespasmo, anafilaxia). Alguns pacientes alérgicos à penicilina também o são às cefalosporinas. Tromboflebites, teste de Coombs positivo, raramente hemólise, granulocitopenia e trombocitopenia. Diarreia, necrose tubular aguda e nefrite intersticial (raros), aumento das transaminases, da fosfatase alcalina e da desidrogenase lática (LDH).

Interações. Aminoglicosídeos, diuréticos de alça e vancomicina potencializam a nefrotoxicidade. Antiácidos e antagonistas H2 podem reduzir os seus níveis ao reduzir a absorção de cefuroxima.

Gestação e lactação. Categoria de risco B na gestação. É secretado no leite materno, usar com cautela na lactação.

Comentários

- Boa penetração no líquido cerebrospinal, atingindo concentrações suficientes para tratamento de meningites causadas por germes sensíveis; entretanto, é inferior às cefalosporinas de terceira geração.

Cefalosporinas de terceira geração

Nesta classe, estão incluídas a cefotaxima, a ceftazidima e a ceftriaxona.

As cefalosporinas de terceira geração caracterizam-se por aumento de atividade contra Gram-negativos em geral e contra estreptococos, especialmente contra pneumococos. A atividade antiestafilocócica é inferior à das cefalosporinas de outras gerações.

Somente a ceftazidima é ativa contra *Pseudomonas aeruginosa*, sendo, entre todos os β-lactâmicos, a droga mais confiável contra esse patógeno. Também tem ação contra *Burkholderia cepacia*, frequentemente encontrada em pacientes com fibrose cística e muitas vezes resistente a múltiplos antimicrobianos. Entre as cefalosporinas de terceira geração parenterais, a ceftazidima é a menos ativa contra cocos Gram-positivos, incluindo pneumococos; em infecções nas quais esses germes possam estar presentes, ela não deve ser utilizada em monoterapia. Estudos recentes têm sugerido que a ceftazidima é o antimicrobiano mais associado à indução de resistência entre bacilos Gram-negativos e que seu uso deve ser restrito.

A ceftriaxona e a cefotaxima apresentam espectro de ação muito semelhante, agindo contra a maioria dos Gram-negativos. As principais exceções são *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* (algumas cepas são sensíveis), *S. malthophilia* e *Burkholderia* sp. As bactérias do chamado grupo CESPP (*Citrobacter, Enterobacter, Serratia, Proteus* e *Providencia*) são capazes de desenvolver resistência durante o tratamento com essas e outras cefalosporinas, e infecções graves por esses germes não devem ser tratadas com cefalosporinas em monoterapia. Os aminoglicosídeos, as quinolonas, os carbapenêmicos e as penicilinas associadas a inibidores de β-lactamases são mais confiáveis contra esses germes.

Cefotaxima

Genérico. Cefotaxima sódica.

Apresentações. Fr-amp solução injetável com 500 mg ou 1 g.

Nomes comerciais. Ceforan®, Claforan®.
Apresentações. Fr-amp com 500 mg ou 1 g.
Espectro. Ativa contra grande parte dos cocos Gram-positivos, exceto *Staphylococcus aureus* resistentes à oxacilina e *Enterococcus* sp. Boa atividade contra Gram-negativos (*Escherichia coli*, *Klebsiella* sp., *Proteus* sp., *Haemophilus influenzae*, *Neisseria* sp., *Shigella* sp., *Moraxella* sp.). *Citrobacter* sp., *Enterobacter* sp., *Serratia* sp. e *Providencia* sp. podem desenvolver resistência durante o tratamento. A maioria das cepas de *Acinetobacter* sp. e *Pseudomonas aeruginosa* é resistente. Não possui atividade contra germes anaeróbios e bacilos Gram-positivos, como *Listeria* sp.
Usos. Pneumonias, infecções urinárias, meningites, infecções intra-abdominais (em associação a anaerobicidas), infecções de vias aéreas superiores, sepse neonatal tardia e bacteremias. Usada preferencialmente em infecções por germes hospitalares.
Contraindicação. Hipersensibilidade aos componentes da fórmula.

Posologia

- *Até 1 semana:* 25-50 mg/kg, de 12/12 h.
- *1-4 semanas:* 25-50 mg/kg, de 8/8 h.
- *Acima de 4 semanas:* 50-180 mg/kg/dia, de 4/4 h ou de 6/6 h.
- *Adultos*: 1-2 g, EV ou IM, de 6/6 h ou de 8/8 h. Doses de 2 g, até de 4/4 h, têm sido sugeridas para pacientes graves.

Modo de administração. Por via IM, reconstituir o pó em 2-3 mL de água destilada. Para uso EV direto, diluir o pó em 10 mL de água destilada e, para infusão EV, diluir a solução inicial em soros fisiológico, glicosado, glicofisiológico ou solução de Ringer lactato, mantendo a concentração final em 10 mg/mL. Infundir em 20-30 min.

Estabilidade. A solução reconstituída é estável por 24 h à temperatura ambiente ou por 10 dias quando refrigerada. As soluções diluídas mantêm a estabilidade por 24 h à temperatura ambiente e por cinco dias sob refrigeração.
Incompatibilidades. Bicarbonato de sódio, aminoglicosídeos, metronidazol, penicilinas e aminofilina.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Pico plasmático:* IM: 30 min.
- *Biotransformação:* metabolismo hepático parcial, formando o metabólito ativo desacetilcefotaxima.
- *Meia-vida:* cefotaxima: 1-1,5 h em adultos; prolongada na IR e na IH. Desacetilcefotaxima: 1,5-1,9 h; prolongada na IR.
- *Eliminação:* urina (como droga inalterada e metabólitos).

Ajuste para função hepática e renal. Usar com cautela na IH. Na disfunção renal, ajustar como segue a seguir:

DCE mL/min	> 50	10-50	< 10
Intrevalo (h)	8	12	12-24

Reposição na diálise (adultos). Dose de 1 g após hemodiálise. Na CAPD, 1 g/dia.
Efeitos adversos. Hipersensibilidade (exantema maculopapular, urticária, febre, eosinofilia, broncoespasmo, anafilaxia). Alguns pacientes alérgicos à penicilina também o são à cefotaxima e a outras cefalosporinas. Tromboflebites, teste de Coombs positivo, raramente hemólise, granulocitopenia e trombocitopenia; diarreia, necrose tubular aguda e nefrite intersticial (raros). Aumento das transaminases, superinfecção e colite pseudomembranosa.
Interações. Aminoglicosídeos, diuréticos de alça e vancomicina potencializam a nefrotoxicidade.

Gestação e lactação. Categoria de risco B na gestação. É secretado no leite materno; usar com cautela na lactação.

Comentários

- Contém 2,2 mEq de sódio por grama.

Ceftazidima

Genérico. Ceftazidima.
Apresentações. Fr-amp solução injetável com 1 ou 2 g.
Nomes comerciais. Betazidim®, Ceftazidon®, Fortaz®.
Apresentações. Fr-amp solução injetável com 1 ou 2 g.
Espectro. Ativa contra cocos Gram-positivos, exceto *Staphylococcus aureus* resistentes à oxacilina e *Enterococcus* sp., mas inferior a outras cefalosporinas de terceira geração contra esses germes. Boa atividade contra Gram-negativos (*Escherichia coli*, *Klebsiella* sp., *Proteus* sp., *Haemophilus influenzae*, *Neisseria* sp., *Shigella* sp., *Moraxella* sp.). *Citrobacter* sp., *Enterobacter* sp., *Serratia* sp. e *Providencia* sp. podem desenvolver resistência durante o tratamento. A maioria das cepas de *Acinetobacter* sp. é resistente. Não possui atividade contra germes anaeróbios e bacilos Gram-positivos, como *Listeria* sp. Boa atividade contra *Pseudomonas aeruginosa,* sendo considerada a cefalosporina de escolha no tratamento de infecções por esse germe.
Usos. Pneumonias, infecções urinárias, meningites, infecções intra-abdominais (em associação a anaerobicidas), infecções por *Pseudomonas aeruginosa* e bacteremias. Usada preferencialmente em infecções por germes hospitalares.
Contraindicação. Hipersensibilidade aos componentes da fórmula.

Posologia

- *Até 1 semana:* 60-100 mg/kg/dia, de 8/8 h ou de 12/12 h.
- *Acima de 4 semanas:* 30-50 mg/kg, de 8/8 h.
- *Fibrose cística*: 200 mg/kg/dia, de 6/6 h.
- *Adultos*: 0,5-2 g, EV ou IM, de 8/8 h. O uso de infusão contínua ou de intervalos curtos de dose pode ser útil em infecções graves por *P. aeruginosa* que não estejam respondendo ao tratamento convencional.

Modo de administração. A administração por via IM não deve exceder 1 g, reconstituindo-se o pó liofilizado com 3 mL de água destilada. Para administração por via EV direta, deve-se reconstituir o pó liofilizado com 10 mL de água destilada ou com soros fisiológico ou glicosado. As soluções para infusão EV podem ser obtidas por diluição da solução inicial com soros fisiológico, glicosado, glicofisiológico e solução de Ringer lactato, com ou sem lactato de sódio. A concentração final deve ser de até 40 mg/mL, e a infusão deve ser administrada em um período de 15-30 min.
Estabilidade. A solução reconstituída é estável por 24 h à temperatura ambiente e por até 10 dias sob refrigeração. Após a rediluição, as soluções são estáveis por 24 h à temperatura ambiente e por até sete dias sob refrigeração.
Incompatibilidades. Bicarbonato de sódio, aminoglicosídeos, vancomicina, ranitidina.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Pico plasmático:* IM: ~1 h.
- *Biotransformação:* metabolismo hepático, formando metabólitos ativos.
- *Ligação a proteínas plasmáticas:* 17%.
- *Meia-vida:* 1-2 h; prolongada na IR e em neonatos.
- *Eliminação:* urina (80-90% inalterada).

Ajuste para função hepática e renal. Usar com cautela na IH. Na disfunção hepática, ajustar conforme a seguir:

DCE (mL/min)	50-30	30-10	< 10
Intervalo (h)	12	24	48

Reposição na diálise. Dose adicional de 1 g após a hemodiálise. Na CAPD, considerar DCE < 10 mL/min.
Efeitos adversos. Reações de hipersensibilidade (exantema maculopapular, urticária, febre, eosinofilia, broncoespasmo, anafilaxia). Alguns pacientes alérgicos à penicilina também o são às cefalosporinas. Tromboflebites, teste de Coombs positivo, raramente hemólise, granulocitopenia e trombocitopenia. Diarreia, necrose tubular renal e nefrite intersticial (raros). Aumento das transaminases, superinfecção e colite pseudomembranosa. Há um caso relatado de meningite asséptica induzida por ceftazidima.
Interações. Aminoglicosídeos, diuréticos de alça e vancomicina potencializam a nefrotoxicidade.
Gestação e lactação. Categoria de risco B na gestação. É secretado no leite materno, usar com cautela na lactação.

Comentários

- Alcança níveis terapêuticos no líquido cerebrospinal.
- Possui 2,3 mEq de sódio por grama.

Ceftriaxona

Genérico. Ceftriaxona sódica.
Apresentações. Fr-amp para uso IM (500 ou 1.000 mg) ou EV (0,5 ou 1 g).
Nomes comerciais. Ceftriax®, Celltriaxon®, Rocefin®, Triaxon®, Triaxton®, Trioxina®.
Apresentações. Fr-amp para uso IM (250, 500 ou 1.000 mg) ou EV (0,5 ou 1 g).
Espectro. Ativa contra grande parte dos cocos Gram-positivos, exceto *Staphylococcus aureus* resistentes à oxacilina e *Enterococcus* sp. Boa atividade contra Gram-negativos (*Escherichia coli*, *Klebsiella* sp., *Proteus* sp., *Haemophilus influenzae*, *Neisseria* sp., *Shigella* sp., *Moraxella* sp.). *Citrobacter* sp., *Enterobacter* sp., *Serratia* sp. e *Providencia* sp. podem desenvolver resistência durante o tratamento. A maioria das cepas de *Acinetobacter* sp. e de *Pseudomonas aeruginosa* é resistente. Não possui atividade contra germes anaeróbios e bacilos Gram-positivos, como *Listeria* sp.
Usos. Pneumonias, infecções urinárias, meningites, infecções intra-abdominais e ginecológicas (deve ser usada em associação com anaerobicidas), bacteremias, gonorreia e sífilis. Usada preferencialmente em infecções hospitalares e na profilaxia da doença meningocócica em gestantes.
Contraindicação. Hiperbilirrubinemia neonatal.

Posologia

- Evitar o uso na primeira semana de vida, pois a ceftriaxona desloca a bilirrubina dos sítios de ligação com albumina.
- *1-4 semanas:* 50-75 mg/kg, de 24/24 h.
- *Acima de quatro semanas:* 50-100 mg/kg, de 12/12 h ou de 24/24 h.
- *Adultos*: 0,5-2 g, EV ou IM, de 12/12 h ou de 24/24 h; dose máxima de 4 g/dia.

Modo de administração. Por via IM, reconstituir o pó liofilizado com um volume de 1-4 mL de água destilada ou de soro fisiológico; para via EV direta, o volume utilizado deve ficar entre 2,5-10 mL de água destilada ou de soro fisiológico ou glicosado. Para infusão EV, as soluções podem ser obtidas por diluição da solução inicial em água destilada ou em soros fisiológico, glicosado, glicofisiológico ou solução de Ringer lactato com ou sem lactato de sódio, respeitando-se uma concentração final entre 10-40 mg/mL. Infundir em 15-30 min.
Estabilidade. A solução reconstituída é estável por três dias à temperatura ambiente ou sob refrigeração; as soluções diluídas são estáveis por três dias à tem-

peratura ambiente ou por 10 dias quando refrigeradas.
Incompatibilidades. Soluções com cálcio.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção:* é adequada a partir da via IM.
- *Pico plasmático:* IM: 1-2 h.
- *Ligação a proteínas plasmáticas:* 85-95%.
- *Meia-vida:* 5-9 h em indivíduos com função hepática e renal normal.
- *Eliminação:* urina (33-65% inalterada) e fezes.

Ajuste para função hepática e renal. Não necessita. No entanto, se houver IR e IH concomitantes ou se a DCE estiver abaixo de 10 mL/min, não se deve administrar mais do que 2 g/dia.
Reposição na diálise. HVVC: 2 g a cada 12-24 horas.
Efeitos adversos. Hipersensibilidade (exantema maculopapular, urticária, febre, eosinofilia, broncoespasmo, anafilaxia). Alguns pacientes alérgicos à penicilina também o são às cefalosporinas. Tromboflebites, teste de Coombs positivo, raramente hemólise, granulocitopenia e trombocitopenia. Diarreia, necrose tubular aguda e nefrite intersticial (raros). Aumento das transaminases, superinfecção, colite pseudomembranosa e formação de barro biliar, podendo levar a um quadro semelhante à colelitíase.
Interações. Aminoglicosídeos, diuréticos de alça e vancomicina potencializam a nefrotoxicidade.
Gestação e lactação. Categoria de risco B na gestação. Não deve ser usada próxima ao termo, pois desloca a bilirrubina dos sítios de ligação com albumina e pode ser prejudicial ao recém-nascido com icterícia. Usar com cautela na lactação.

Comentários

- Possui 3,4 mEq de sódio por grama.

Cefalosporinas de quarta geração

A cefepima é a única droga disponível atualmente nesta classe no Brasil. Seus principais usos são nas infecções por germes hospitalares e no manejo, em monoterapia, dos pacientes neutropênicos febris.

A cefepima tem boa atividade contra *Pseudomonas aeruginosa* (mas é inferior à ceftazidima) e apresenta muito boa ação contra cocos Gram-positivos. Além disso, a molécula dessa cefalosporina resiste mais à hidrólise por β-lactamases do que as das demais cefalosporinas, tornando-a ativa contra germes resistentes.

Um aspecto favorável ao uso das cefalosporinas de quarta geração é o fato de que são menos indutoras de resistência do que as demais, existindo uma tendência ao aumento de seu uso em detrimento das outras, especialmente das de terceira geração. Assim como as de terceira geração, as cefalosporinas de quarta geração passam muito bem a barreira hematencefálica, podendo ser utilizadas no tratamento de meningites. No entanto, o risco de falha em infecções graves por germes do grupo CESPP continua existindo, embora em menor magnitude.

Cefepima

Genérico. Cloridrato de cefepima.
Apresentações. Fr-amp solução injetável de 1 ou 2 g.
Nomes comerciais. Cefepen®, Cefepim®, Cemax®, Maxcef®.
Apresentações. Fr-amp solução injetável de 0,5, 1 ou 2 g.
Espectro. Excelente atividade contra germes Gram-negativos (*Escherichia coli, Klebsiella* sp., *Proteus* sp., *Haemophilus influenzae, Neisseria* sp., *Enterobacter* sp., *Shigella* sp., *Moraxella* sp.). Boa atividade contra vários germes Gram-positivos,

semelhante à atividade das cefalosporinas de primeira geração. Ativa contra grande parte das cepas de *Pseudomonas aeruginosa*. A maioria das cepas de *Acinetobacter* sp. é resistente. Não tem atividade contra *Staphylococcus aureus* resistentes à oxacilina, *Enterococcus* sp. *e Listeria* sp. Não possui atividade significativa contra germes anaeróbios.

Usos. Pneumonias, infecções urinárias, infecções intra-abdominais (em associação a anaerobicidas), septicemias e febre em pacientes neutropênicos. Utilização preferencial em infecções hospitalares.

Contraindicação. Hipersensibilidade aos componentes da fórmula.

Posologia

- 100-150 mg/kg/dia, de 8/8 h ou de 12/12 h.
- *Adultos*: 1-2 g, EV ou IM, de 12/12 h.
- Em infecções graves, pode-se utilizar 2 g, EV, de 8/8 h; dose máxima de 6 g/dia.

Modo de administração. Para administração IM, reconstituir o pó liofilizado em um volume de 1,5-10 mL de água destilada ou de solução fisiológica. Para administração EV direta, utilizar um volume de 5-10 mL dos mesmos diluentes. As soluções para infusão EV podem ser obtidas por diluição da solução inicial com soros fisiológico, glicosado, glicofisiológico ou com solução de Ringer lactato, observando-se concentrações finais de até 40 mg/mL. Infundir em 30 min.

Estabilidade. A solução reconstituída ou as diluições são estáveis por 24 h à temperatura ambiente ou por sete dias quando refrigeradas.

Incompatibilidades. Aminoglicosídeos, metronidazol, netilmicina e vancomicina.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção:* é rápida e completa com a via IM.
- *Pico plasmático:* 0,5-1,5 h.
- *Biotransformação:* mínimo metabolismo hepático.
- *Ligação a proteínas plasmáticas:* 16-19%.
- *Meia-vida:* 2 h.
- *Eliminação:* urina (85% inalterada).

Ajuste para função hepática e renal (adultos). Usar com cautela na IH. Na disfunção renal, ajustar conforme a seguir:

DCE (mL/min)	> 50	10-50	< 10
Intervalo (h)	12	16-24	24-48

Reposição na diálise (adultos). Dose de 1 g após a hemodiálise. Na CAPD, 1 g, em 24-48 h.

Efeitos adversos. Reações alérgicas (urticária, prurido, febre). Mal-estar, diarreia, náuseas, vômitos, dispepsia, visão turva, sensação de "cabeça leve", alterações nas provas de função hepática. O uso prolongado pode levar à colite pseudomembranosa e à superinfecção. Pessoas com história de anafilaxia à penicilina não devem utilizar cefepima. Pode ocorrer encefalopatia em pacientes com IR.

Interações. Sinérgica com aztreonam contra *P. aeruginosa*. Os aminoglicosídeos potencializam a sua nefrotoxicidade.

Gestação e lactação. Categoria de risco B na gestação. É secretada no leite materno; usar com cautela na lactação.

Comentários

- Possui baixo potencial indutor de β-lactamase.

Cefpiroma

Nome comercial. Cefrom®.

Apresentações. Fr-amp com 1 ou 2 g (100 mg/mL).

Usos. Infecção do trato respiratório inferior, infecção do trato urinário inferior ou superior complicada, septicemia.

Espectro. *Escherichia coli*, *Proteus* sp., *Enterobacter* sp., *Citrobacter* sp., *Serratia mar-*

cences, Morganella morganii, Staphilococcus sensíveis à oxacilina, *Pseudomonas aeruginosa, Haemophilus influenzae, Neisseria* sp.
Contraindicação. Hipersensibilidade aos componentes da fórmula.
Posologia. Adultos: 1-2 g de 12/12 h (dose máxima diária de 4 g).
Modo de administração. EV.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Biotransformação:* metabolismo hepático, formando metabólitos ativos.
- *Ligação a proteínas plasmáticas:* < 10%.
- *Meia-vida:* 2 h, prolongada na IR.
- *Eliminação:* urina (80-90% inalterada).

Ajuste para função hepática e renal. Usar com cautela na IH. DCE 20-50 mL/min: 50% da dose; DCE < 20 mL/min: 50% da dose em intervalos de 24 horas. A cefpiroma é parcialmente dialisável.
Efeitos adversos. Prurido, *rash*, anafilaxia, febre, náusea, vômito, diarreia, dor abdominal, colite pseudomembranosa, aumento das transaminases e bilirrubinas, nefrite intersticial, trombocitopenia, eosinofilia, anemia hemolítica, granulocitose.
Interações. A probenecida reduz o seu *clearence* renal.
Gestação e lactação. Estudos em animais não revelaram qualquer alteração fetal, mas os fabricantes do produto sugerem não usar durante a gravidez.

MONOBACTÂMICOS

O único monobactâmico atualmente disponível é o aztreonam, uma droga β-lactâmica sem atividade contra anaeróbios e Gram-positivos. Tem atividade muito boa contra Gram-negativos, incluindo *Pseudomonas aeruginosa*, mas é destruído por β-lactamases de espectro estendido e β-lactamases cromossomais (presentes no grupo CESPP).

Passa bem a barreira hematencefálica e se carateriza pela excelente tolerabilidade; além disso, apresenta baixo potencial de indução de β-lactamases. Seus usos principais são em substituição a aminoglicosídeos em pacientes com nefrotoxicidade e em associação a drogas com atividade contra Gram-positivos no tratamento de infecções hospitalares.

Outra característica do aztreonam é exibir sinergia com outros β-lactâmicos contra alguns germes multirresistentes, como *P. aeruginosa* e *Stenotrophomonas maltophilia*. Isso ocorre devido a dois mecanismos: primeiro, porque a maioria dos β-lactâmicos atua unindo-se às proteínas ligadoras de penicilina (*penicillin-binding proteins* – PLP) 1 e 2, enquanto o aztreonam se une somente à PLP 3; segundo, porque o aztreonam pode inibir β-lactamases cromossomais produzidas por essas bactérias, protegendo outros β-lactâmicos da hidrólise por essas enzimas.

O aztreonam é pouco alergênico e não apresenta hipersensibilidade cruzada com penicilinas, carbapenêmicos e cefalosporinas (com exceção da ceftazidima, com a qual compartilha uma cadeia lateral, favorecendo a ocorrência de hipersensibilidade). A maior limitação ao seu uso é o elevado custo.

Aztreonam

Genérico. Aztreonam.
Apresentações. Fr-pó solução injetável com 500 mg ou 1 g em 3 mL.
Nomes comerciais. Azactam®, Azanem®.
Apresentações. Fr-amp com 0,5 ou 1 g em 3 mL.
Espectro. Ativo contra *Pseudomonas aeruginosa, Haemophilus* sp., *Neisseria* sp. e *Moraxella catarrhalis.* Inibe a maioria das cepas de *Escherichia coli, Hafnia alvei, Klebsiella* sp., *Proteus* sp., *Providencia* sp., *Morganella* sp., *Salmonella* sp. e *Shigella* sp. Também ativo contra *Aeromonas hydrophilia* e *Plesiomonas shigelloides*. As *Pseudomonas* não

aeruginosas são resistentes, bem como a maioria das cepas de *Acinetobacter calcoaceticus*, *Achromobacter xylosoxidans*, *Alcaligenes* sp. e *Stenotrophomonas malthophilia*. Os *Enterobacter* sp. resistentes a cefalosporinas de terceira geração geralmente são resistentes ao aztreonam. Não age sobre germes Gram-positivos e anaeróbios. Sinérgico com ticarcilina-clavulanato contra *S. malthophilia*.

Usos. Infecções do trato urinário, do trato respiratório inferior, da pele e dos anexos cutâneos; infecções intra-abdominais ou ginecológicas e septicemia causadas por microrganismos Gram-negativos suscetíveis.

Contraindicação. Hipersensibilidade aos componentes da fórmula.

Posologia

- 90-200 mg/kg/dia, de 6/6 h ou de 8/8 h. Máximo de 8 g/dia.

Neonatos

- *Até 7 dias de vida, até 2 kg*: 60 mg/kg/dia, de 12/12 h.
- *Até 7 dias de vida, acima de 2 kg*: 90 mg/kg/dia, de 8/8 h.
- *Mais de 7 dias, abaixo de 1.200 g*: 60 mg/kg/dia, de 12/12 h.
- *Mais de 7 dias, entre 1.200-2.000 g*: 90 mg/kg/dia, de 8/8 h.
- *Mais de 7 dias, acima de 2 kg*: 120-200 mg/kg/dia, de 6/6 h.

Adultos

- 1 g, EV ou IM, de 8/8 h.
- Nas infecções graves, 2 g, EV ou IM, de 6/6 h ou de 8/8 h.
- Nas infecções do trato urinário por germes Gram-negativos, 500 mg, IM, de 8/8 h ou de 12/12 h.

Modo de administração. Para administração IM, reconstituir o pó liofilizado em 1,5-3 mL de água destilada ou em soro fisiológico. Para administração EV direta, usar um volume de 6-10 mL de água destilada. Para infusão EV, diluir a solução inicial com soros fisiológico, glicosado, glicofisiológico ou solução de Ringer, com ou sem lactato, mantendo a concentração da solução final em 20 mg/mL. A infusão deve ser feita em 20-60 min.

Estabilidade. As soluções reconstituídas ou diluídas são estáveis por 4 h à temperatura ambiente ou por sete dias quando refrigeradas.

Incompatibilidades. Ampicilina, metronidazol.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Pico plasmático:* IM e EV *push*: 60 min; EV infusão: 1,5 h.
- *Biotransformação:* mínino metabolismo hepático.
- *Ligação a proteínas plasmáticas:* 56%.
- *Meia-vida:* 1,7-2,9 h em indivíduos com função renal normal; 6-8 h na doença renal terminal.
- *Eliminação:* urina (60-70% inalterada) e fezes (~13-15%).

Ajuste para função hepática e renal. Seguro na disfunção hepática. Na disfunção renal, ajustar conforme a seguir:

DCE (mL/min)	> 50	10-50	< 10
Dose (%)	100	50	25

Reposição na diálise. Administrar dose adicional após sessão de hemodiálise. Na CAPD, usar 250 mg da dose usual.

Efeitos adversos. Excelente tolerabilidade. Os principais efeitos adversos são cutâneos e gastrintestinais (como diarreia, náuseas e vômitos). A colite pseudomembranosa é rara. Pode causar aumento das transaminases e fosfatase alcalina, mas sintomas de disfunção hepatobiliar são incomuns. A nefrotoxicidade é rara, mas há registro de elevação dos níveis séricos de

creatinina. Não há descrição de sangramento e de anormalidades plaquetárias, mas pode ocorrer alteração no tempo de protrombina e no TTPa. Pode haver eosinofilia, teste de Coombs positivo e reações de hipersensibilidade.

Interações. Age sinergicamente com os aminoglicosídeos contra *P. aeruginosa* e contra algumas enterobactérias.

Gestação e lactação. Categoria de risco B na gestação. É secretado no leite materno – 91%), não recomendado na lactação.

Comentários

- Não há reação cruzada com penicilinas ou com cefalosporinas.
- Cruza a barreira hematencefálica.

CARBAPENÊMICOS

Aqui se incluem o ertapenem, o imipenem e o meropenem. O principal papel do ertapenem seria no manejo de infecções por enterobactérias sensíveis somente a carbapenêmicos, mas, até o momento, a droga não foi testada nesse contexto específico. Suas vantagens em relação ao imipenem e ao meropenem são a longa meia-vida (permitindo dose única diária) e a possibilidade de administração intramuscular. Agem por meio da inibição da síntese da parede celular.

O imipenem e o meropenem são os β-lactâmicos com maior espectro de atividade antimicrobiana: mostram-se tão ativos quanto a ampicilina contra estreptococos em geral e quanto a oxacilina contra estafilococos; além disso, são superiores às cefalosporinas contra Gram-negativos em geral, sendo inferiores somente à ceftazidima contra *Pseudomonas aeruginosa*; são extremamente ativos contra anaeróbios. A diversidade e a prevalência de β-lactamases entre as Enterobacteriaceae tem impulsionado o uso dessa classe de antibacterianos.

O imipenem, representante mais antigo da classe, e o meropenem são estáveis frente à maioria das β-lactamases, com exceção das produzidas por *S. malthophilia* e de algumas cepas de *Pseudomonas* e *Burkholderia*. Seu uso deve ser reservado para tratamento de infecções graves por germes multirresistentes, pois, além de serem drogas de reserva, são muito dispendiosas e indutoras de produção de β-lactamases. Além disso, o amplo espectro desses antibióticos pode suprimir a microbiota normal e predispor a infecções por germes resistentes, como *Stenotrophomonas maltophilia* e fungos. O imipenem é mais ativo do que o meropenem contra Gram-positivos, mas nenhum dos dois é confiável contra enterococos. Contudo, o meropenem é mais ativo do que o imipenem contra Gram-negativos em geral, com exceção de *Acinetobacter*. Ambos passam bem a barreira hematencefálica, mas o imipenem apresenta neurotoxicidade capaz de causar convulsões em pacientes com aumento da permeabilidade da barreira. A neurotoxicidade também pode se manifestar de outras formas, de modo que o meropenem, por ser menos neurotóxico, deve ser preferido em pacientes com meningite ou em outras causas de diminuição da integridade da barreira hematencefálica.

Ertapenem

Nome comercial. Invanz®.

Apresentação. Fr-amp com 1 g.

Espectro. Cocos Gram-positivos em geral, excluindo estafilococos oxacilina-resistentes e a maioria dos enterococos; bacilos Gram-negativos em geral, excluindo *Acinetobacter* sp., *Stenotrophomonas* sp. e *Pseudomonas* sp.; anaeróbios em geral.

Usos. Infecções graves por germes multirresistentes, especialmente Gram-negativos produtores de β-lactamases de espectro estendido ou produtores de β-lactamases cromossomais tipo AMP-C.

Contraindicação. Hipersensibilidade aos componentes da fórmula.

Posologia

- Adultos: 1 g, EV ou IM, a cada 24 h.
- Crianças: 15 mg/kg/dose, a cada 12 h.

Modo de administração. Infusão EV com pelo menos 30 min de duração, ou IM. Na apresentação IM, o diluente contém lidocaína.
Estabilidade. Antes de reconstituir, armazenar a 25ºC. A solução reconstituída deve ser armazenada à temperatura ambiente e usada dentro de 6 h, ou deve ser refrigerada por 24 horas ou mais e usada 4 h após ser removida do refrigerador. Não congelar.
Incompatibilidades. Não misturar com outros medicamentos; não utilizar diluentes contendo glicose.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção:* IM: é quase completa.
- *Pico plasmático:* IM: 2,3 h.
- *Biodisponibilidade:* IM: 90%.
- *Biotransformação:* hidrolisado a metabólito inativo (não mediado pelo citocromo P).
- *Ligação a proteínas plasmáticas:* concentração dependente (85% com 300 μg/mL; 95% com < 100 μg).
- *Meia-vida:* 4 h.
- *Eliminação:* urina (80% inalterada e metabólitos) e fezes (10%).

Ajuste para função hepática e renal. Não há recomendações na IH (ausência de estudos nessa população). Em pacientes com DCE < 30 mL/min, utilizar 500 mg/dia.
Reposição na diálise. Em pacientes submetidos à hemodiálise, se a dose recomendada de 500 mg for administrada em menos de 6 h antes da sessão, administrar 150 mg após a hemodiálise; se a dose for administrada 6 h antes da sessão, não há necessidade de dose adicional. Não há dados sobre pacientes submetidos à diálise peritoneal ou hemofiltração.
Efeitos adversos. Diarreia, reações no local da infusão, náuseas e cefaleia. Aumento de transaminases, fosfatase alcalina e plaquetas. Mais raramente, aumento das bilirrubinas, eosinofilia e aumento do TTPa.
Interações. O ertapenem pode reduzir os níveis do ácido valproico.
Gestação e lactação. Categoria de risco B na gestação. O ertapenem é secretado no leite materno, e seu uso deve ser cauteloso na lactação.

Imipenem-cilastatina

Nomes comerciais. Tienam®, Tiepem IV®.
Apresentação. Fr-amp com 500 mg de imipenem e 500 mg de cilastatina sódica.
Espectro. Ativo contra *Streptococcus* sp., *Staphylococcus* sp. sensíveis à oxacilina. É ativo contra a maioria das cepas de *Escherichia coli*, *Klebsiella* sp., *Enterobacter* sp., *Proteus mirabilis*, *Proteus* indol-positivo, *Serratia* sp., *Citrobacter* sp., *Providencia* sp., *Acinetobacter* sp., *Salmonella* sp., *Shigella* sp., *Haemophilus* sp., *Neisseria* sp. *Pseudomonas aeruginosa* geralmente é sensível, mas pode surgir resistência durante o tratamento. É altamente ativo contra anaeróbios. *Clostridium difficile*, *Staphylococcus aureus* resistente à oxacilina, *Enterococcus faecium*, *Corynebacterium* JK, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Pseudomonas cepacia* e *Chryseobacterium* sp. são resistentes. Não age contra *Legionella* sp., *Chlamydia* sp. e *Mycoplasma* sp.
Usos. Infecções nosocomiais por organismos multirresistentes, particularmente causadas por *Citrobacter freundii*, *Acinetobacter* sp. e *Enterobacter* sp. Tratamento empírico de pacientes previamente tratados com múltiplos antibióticos. Infecções polimicrobianas (especialmente as que envolvem Gram-negativos

aeróbios e anaeróbios), infecções intra-abdominais e de partes moles, osteomielites (particularmente nos pacientes com diabete), infecções complicadas do trato urinário e infecções causadas por germes resistentes a outros agentes.

Contraindicação. Hipersensibilidade aos componentes da fórmula.

Posologia

Neonatos

- 0 a 4 semanas, 1.200 g: 20 mg/kg/dose, a cada 18-24 h.
- até 7 dias de vida, 1.220-1.500 g: 40 mg/kg/dia, a cada 12 h.
- até 7 dias de vida, acima de 1.500 g: 50 mg/kg/dia, em duas doses.
- mais de 7 dias de vida, 1.200-1.500 g: 40 mg/kg/dia em duas doses.
- mais de 7 dias, acima de 1.500 g: 75 mg/kg/dia, em três administrações.
- Lactentes entre 4 semanas e 3 meses: 100 mg/kg/dia, a cada 6 h.
- A partir dos 3 meses: 60-100 mg/kg/dia, em quatro administrações.

Adultos

- 500 mg-1g, a cada 6 h. Dose máxima: 4 g/dia.

Modo de administração. Para uso IM, reconstituir o pó liofilizado com 2 mL de água destilada. Não usar por via EV direta. As soluções para infusão EV podem ser obtidas por diluição da solução inicial em soros fisiológico, glicosado ou glicofisiológico. Observar uma concentração final de 5 mg/mL. Para pacientes em restrição hídrica, pode-se concentrar a solução até 7 mg/mL. Infundir por um período de 20-60 min.

Estabilidade. Quando utilizado soro fisiológico, as soluções reconstituídas e diluídas são estáveis por 10 h à temperatura ambiente e por 48 h sob refrigeração. Se os diluentes escolhidos forem soros glicosado ou glicofisiológico, as soluções reconstituídas e diluídas são estáveis por 4 h à temperatura ambiente e por 24 h sob refrigeração. Para uso IM, a solução reconstituída é estável por somente 1 h à temperatura ambiente ou por 4 h sob refrigeração.

Incompatibilidades. Não misturar com outros medicamentos. Não utilizar solução de Ringer lactato como diluente.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção:* IM: cilastatina – 95-100%, imipenem – 60-75%.
- *Biotransformação:* metabolismo renal, por meio de deidropeptidase.
- *Meia-vida:* ambas as drogas: 1 h, prolongada na IR.
- *Eliminação:* ambas as drogas: urina (~70% inalterada).

Ajuste para função hepática e renal. A depuração da cilastatina pode ser reduzida na disfunção hepática; deve-se, portanto, considerar a redução da dose, embora não haja recomendações específicas. Na disfunção renal, ajustar conforme a seguir:

DCE (mL/min)	> 50	10-50	< 10
Dose (%)	100	50	25

Reposição na diálise (adultos). Administrar dose de 250 mg após a sessão de hemodiálise. Na CAPD, considerar DCE < 10 mL/min.

Efeitos adversos. Náuseas, principalmente se a infusão for rápida. Diarreia, reação cutânea, febre e superinfecção (por bactérias e por fungos). Pode haver reação de sensibilidade cruzada à penicilina. Convulsão e outras manifestações de neurotoxicidade, ocorrendo com maior frequência em pacientes com lesão no sistema nervoso central, história prévia de convulsões, IR e quando são administradas doses excessivas. Podem ocorrer elevação das transaminases, eo-

sinofilia, teste de Coombs positivo, trombocitopenia e diminuição no tempo de protrombina.

Interações. Efeito sinérgico com os aminoglicosídeos contra *P. aeruginosa*. O uso associado de ganciclovir pode levar a convulsões generalizadas (uso concomitante não recomendado). O uso concomitante de ciclosporina pode aumentar os efeitos neurotóxicos do imipenem; além disso, os níveis de ciclosporina podem ser aumentados.

Gestação e lactação. Categoria de risco C. É secretado no leite materno; usar com cautela na lactação.

Comentários

- Devido ao seu potencial epileptogênico, não deve ser usado no tratamento de meningites.

Meropenem

Genérico. Meropenem.

Apresentações. Bolsa com 500 mg ou 1 g.

Nomes comerciais. Mepenox IV®, Meronen IV®.

Apresentações. Fr-amp de 0,5 ou 1 g.

Espectro. Semelhante ao do imipenem, sendo mais ativo contra bacilos Gram-negativos em geral, com exceção de *Acinetobacter* sp., em que o imipenem é superior.

Usos. Os mesmos usos do imipenem; entretanto, como tem menor propensão a causar convulsões, é o carbapenêmico de escolha para tratamento de infecções do sistema nervoso central e para tratamento de pacientes com história prévia de convulsão.

Contraindicação. Hipersensibilidade aos componentes da fórmula.

Posologia

- 60 mg/kg/dia, de 8/8 h, para a maioria das indicações.
- Para meningite, 120 mg/kg/dia, de 8/8 h.
- *Adultos*: 0,5-1 g, EV, de 8/8 h, podendo chegar a 6 g/dia em meningites e em infecções graves por *Pseudomonas aeruginosa*.

Modo de administração. Para administração IM, reconstituir o pó liofilizado com 2 mL do diluente específico que acompanha o medicamento. Para uso via EV direta, utilizar 10-20 mL de água destilada para reconstituir o pó liofilizado. As soluções para infusão EV podem ser obtidas por diluição da solução inicial com soros fisiológico, glicosado, glicofisiológico ou solução de Ringer, com ou sem lactato, mantendo-se uma concentração final de 1-20 mg/mL. A infusão deve ser feita por um período de 15-30 min. Observar que a formulação para uso IM *não* deve ser administrada por via EV e vice-versa.

Estabilidade. Quando se utiliza soro fisiológico como diluente, as soluções são estáveis por 10 h à temperatura ambiente ou por 48 h sob refrigeração; quando o diluente empregado é soro glicosado, as soluções são estáveis por 3 h à temperatura ambiente ou por 18 h sob refrigeração; em solução glicofisiológica, a estabilidade é de 3 h à temperatura ambiente ou de 14 h sob refrigeração; em solução de Ringer lactato, a estabilidade é de 8 h à temperatura ambiente ou de 48 h sob refrigeração. Se a administração for feita em soluções contidas em bolsas flexíveis de PVC, as soluções são estáveis por 24 h em soro fisiológico ou por 6 h em soro glicosado. A solução reconstituída para uso IM é estável por 4 h à temperatura ambiente ou sob refrigeração.

Incompatibilidades. Não misturar com outros medicamentos.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Pico tissular:* 1 h.
- *Biotransformação:* metabolismo hepático, formando metabólito inativo.
- *Ligação a proteínas plasmáticas:* 2%.

- *Meia-vida:* 1-1,5 h em indivíduos com função renal normal; prolongada na IR.
- *Eliminação:* urina (~25% como metabólito inativo).

Ajuste para função hepática e renal. Sem informação na disfunção hepática. Na IR, ajustar conforme a seguir:

DCE (mL/min)	> 50	10-50	< 10
Dose e Intervalo (h)	1 g de 12/12	500 mg a cada 12 h	500 mg a cada 24 h

Reposição na diálise. Administrar dose de 500 mg após a sessão de hemodiálise. Na CAPD, considerar DCE < 10 mL/min.
Efeitos adversos. Semelhantes às reações do imipenem, com exceção do risco de convulsões, que é menor.
Interações. Os níveis de ácido valproico podem ser reduzidos.
Gestação e lactação. Categoria de risco B na gestação. Usar com cautela na lactação, pois a secreção no leite materno é desconhecida.

Comentários

- 1 g de meropenem contém 3,93 mEq de sódio na forma de carbonato.

AMINOGLICOSÍDEOS

Apesar do extenso uso há muitos anos, os aminoglicosídeos continuam muito ativos contra germes Gram-negativos e, por apresentarem frequente sinergia com β-lactâmicos, são utilizados muitas vezes em terapêuticas combinadas.
Um aspecto recente e importante em relação ao uso desse grupo de medicamentos é a constatação de que sua atividade aumenta e sua toxicidade diminui quando a dose total diária é de uma vez ao dia e de que os esquemas de doses fracionadas são mais tóxicos e potencialmente menos eficazes. A recomendação de uso em dose única diária vale para todas as infecções, embora não tenha sido adequadamente testada em meningites e em endocardites. Em pacientes com farmacocinética alterada (amputados, terceiro espaço aumentado, gestantes), recomenda-se usar doses fracionadas.

A amicacina é o aminoglicosídeo mais resistente às enzimas inativadoras produzidas por Gram-negativos, sendo preferida para casos de infecções hospitalares por germes resistentes à gentamicina. Sua atividade intrínseca é semelhante ou inferior à dos outros aminoglicosídeos.

Amicacina

Genérico. Amicacina (amp de 125 mg/mL de 2 mL); sulfato de amicacina (fr-amp com 100 e 500 mg em 2 mL).
Nomes comerciais. Amicilon®, Novamin®.
Apresentações. Fr-amp com 100, 250 e 500 mg em 2 mL. Disponíveis nos hospitais de referência para o tratamento da tuberculose multirresistente.
Espectro. Bacilos Gram-negativos aeróbios, como *Serratia* sp., *Proteus* sp., *Pseudomonas* sp., *Klebsiella* sp., *Enterobacter* sp., *Escherichia coli* e *Acinetobacter* sp. Micobactérias e *Nocardia asteroides* também são sensíveis.
Usos. Infecções por microrganismos resistentes a outros aminoglicosídeos. Tratamento de infecções por *N. asteroides* e micobacterioses (em associação com outras drogas).
Contraindicação. Hipersensibilidade aos componentes da fórmula.

Posologia

- 15-22,5 mg/kg/dia, divididos de 8/8 h, ou em dose única diária, EV ou IM, máximo de 1,5 g/dia.
- Se forem utilizadas doses fracionadas, aplicar dose de ataque de 7,5-15 mg/kg.

- Na fibrose cística, usar 30-40 mg/kg/dia, divididos de 8/8 h, pois há diminuição da meia-vida; pode-se também utilizar dose única diária.
- Para os neonatos, ver esquema a seguir:

Idade	Peso	Dose
< 1 semana	< 2 kg	15 mg/dia, 12/12 h
	> 2 kg	20 mg/kg/dia, 12/12 h
< 1 semana < 1 mês		30 mg/kg/dia, 8/8 h
< 1 mês		20 mg/kg/dia, 8/8 h

Modo de administração. Pode ser usada por via IM. Para administração EV, é recomendada a infusão, utilizando-se, como diluentes, os soros fisiológico, glicosado ou glicofisiológico, observando-se uma concentração entre 2,5-5 mg/mL. Infundir em 30-60 min.

Estabilidade. As soluções diluídas são estáveis por 24 h em temperatura ambiente ou por 48 h sob refrigeração.

Incompatibilidades. Alopurinol, aminofilina, anfotericina B, cefalosporinas, cloreto de potássio, dexametasona, eritromicina, fenitoína, heparina, penicilinas e tiopental.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção:* rápida pela via IM.
- *Pico plasmático:* IM: 45-120 min.
- *Meia-vida:* 1,4-2,3 h em indivíduos com função renal normal; 28-86 h na doença renal terminal/anúria.
- *Eliminação:* urina (94-98%).

Ajuste para função hepática e renal. Segura na disfunção hepática. Na disfunção renal, dose de ataque de 5-7,5 mg/kg, ajustando doses subsequentes pelos níveis séricos. Se não houver possibilidade de medir a concentração sérica, pode-se usar a seguinte tabela (adultos):

DCE (mL/min)	> 50	10-50	< 10
Intervalo (h)	12	12-18	24-48

Reposição na diálise. Dose suplementar, após hemodiálise, de 500 mg, EV.

Efeitos adversos. Nefrotoxicidade (menos frequente nos esquemas de dose única diária); ototoxicidade, predominantemente coclear, com diminuição da audição (principalmente para altas frequências); bloqueio neuromuscular, de forma mais pronunciada com o uso intrapleural ou intraperitoneal e em pacientes com *miastenia gravis* ou sob efeito de outros agentes neuromusculares ou anestésicos; anafilaxia e exantema (incomuns), eosinofilia, febre, discrasias sanguíneas, angioedema, dermatite esfoliativa e estomatite.

Interações. No uso associado a β-lactâmicos, há sinergia contra *Enterococcus* sp. A furosemida potencializa os efeitos ototóxicos. Anfotericina B, cefalotina, vancomicina, anti-inflamatórios não esteroidais, ciclosporina, enflurano e metoxiflurano aumentam a nefrotoxicidade. Há aumento de nefrotoxicidade e de ototoxicidade quando usada com cisplatina. Sulfato de magnésio, como outros bloqueadores neuromusculares, pode levar ao aumento do risco de apneia ou de paralisia respiratória.

Gestação e lactação. No final da gestação, pode haver acúmulo da droga no plasma fetal e no líquido amniótico, devendo ser usada somente se for essencial. Há suspeita de lesão ao VIII par craniano no recém-nascido (categoria de risco D na gestação). Atinge, no leite materno, níveis superiores a 50% do nível sérico, mas não há riscos de efeitos sistêmicos no lactente, porque a droga não é absorvida, sendo, portanto, compatível com a lactação.

Comentários

- É o aminoglicosídeo com mais amplo espectro.
- A amicacina não é inativada pela maioria das enzimas que inativam os outros aminoglicosídeos.

- Tem baixa penetração no sistema nervoso central e nos olhos.
- A inflamação aumenta a penetração nas membranas peritoneal e pericárdica e nas meninges.
- Em pacientes com hematócrito < 25%, há aumento do nível sérico da droga.
- *Nível sérico terapêutico:* 8-16 µg/mL, com nível sérico no pico de 15-30 µg/mL.

Gentamicina

Genérico. Gentamicina.
Apresentações. Amp de 2 mL com 40 mg/mL.
Nomes comerciais. Garamicina®, Gentamicil®, Gentamil®, Gentaron®.
Apresentações. Amp com 20, 40, 60, 80, 120, 160 e 280 mg; pomada oftálmica e colírio.
Espectro. Bacilos Gram-negativos aeróbios, como *Serratia* sp., *Proteus* sp., *Pseudomonas* sp., *Klebsiella* sp., *Enterobacter* sp. e *Escherichia coli*. É ativa contra *Staphylococcus aureus*.
Usos. É o aminoglicosídeo de escolha em instituições nas quais as taxas de resistência dos Gram-negativos são baixas. Associada à ampicilina, à penicilina ou à vancomicina no tratamento de endocardite por *Enterococcus* sp. ou por *Streptococcus viridans*; associada à vancomicina e à rifampicina para o tratamento de endocardite por *Staphylococcus* coagulase-negativo em válvula protética e à penicilina para o tratamento de endocardite por *Corynebacterium* sp.
Contraindicação. Hipersensibilidade aos componentes da fórmula.

Posologia

- *Adultos*: 3-6 mg/kg/dia, a cada 8 h, ou 240 mg, a cada 24 horas.
- *Prematuros*: menos de 1.000 g: 3,5 mg/kg, a cada 24 h; 0-4 semanas, < 1.200 g: 2,5 mg/kg, a cada 18-24 h; até 7 dias de vida: 2,5 mg/kg, a cada 12 h; acima dos 7 dias, 1.200-2.000 g: 2,5 mg/kg, a cada 8-12 h; acima de 7 dias, mais de 2.000 g: 2,5 mg/kg, a cada 8 h.
- *Esquema de dose única diária para prematuros com função renal normal*: 3,5-4 mg/kg.
- *Neonatos a termo com função renal normal*: 3,5-5 mg/kg.
- *Lactentes e crianças*: 2,5 mg/kg, a cada 8 h, ou 5-7,5 mg/kg, a cada 24 h. *Fibrose cística*: 2,5-3,3 mg/kg, a cada 6-8 h.
- *Uso em nebulização (fibrose cística):* 40-80 mg por administração, de 8/8 h ou de 12/12 h.
- *Intratecal* (solução sem preservante).
  - Neonatos: 1 mg;
  - *Lactentes acima de 3 meses e crianças*: 1-2 mg/dia;
  - *Adultos*: 4-8 mg/dia.

Modo de administração. Via IM, EV direta ou, preferencialmente, em infusão. Os diluentes compatíveis são soros fisiológico, glicosado, glicofisiológico e solução de Ringer com lactato. Observar uma concentração final máxima de 10 mg/mL; a infusão deve ser feita em 30-120 min.
Estabilidade. As soluções diluídas são estáveis por 24 h à temperatura ambiente ou sob refrigeração.
Incompatibilidades. Não misturar com outros medicamentos. Quando houver necessidade de administrar em associação a penicilinas, observar um intervalo de 1 h entre um medicamento e outro.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Pico plasmático:* IM: 30-90 min; EV: 30 min após 30 min de infusão.
- *Ligação a proteínas plasmáticas:* < 30%.
- *Meia-vida:* 1,5-3 h; 36-70 h na doença renal terminal.
- *Eliminação:* urina (inalterada).

Ajuste para função hepática e renal. O ideal é monitorar os níveis séricos na disfunção hepática e renal.

DCE (mL/min)	50-80	10-50	< 10
Intervalo (h)	24	48	48
Dose (mg)	120	120	80

Reposição na diálise. 1,25-1,75 mg/kg após diálise.
Efeitos adversos. Nefrotoxicidade e ototoxicidade, com diminuição principalmente da função vestibular; bloqueio neuromuscular, em especial com o uso intrapleural ou intraperitoneal e em pacientes com miastenia grave ou sob efeito de agentes neuromusculares ou anestésicos; neurite óptica e periférica; anafilaxia e exantema (incomuns); eosinofilia, febre, discrasias sanguíneas, angioedema, dermatite esfoliativa e estomatite. Pode haver inflamação local e radiculite no uso intratecal ou intraventricular.
Interações. Há sinergia contra *Enterococcus* sp. entre penicilinas e aminoglicosídeos. A furosemida potencializou os efeitos ototóxicos em animais. Anfotericina B, cefalotina, vancomicina, anti-inflamatórios não esteroidais, ciclosporina, enflurano e metoxiflurano podem aumentar a nefrotoxicidade. Aumento de nefrotoxicidade e de ototoxicidade quando usada com cisplatina. Sulfato de magnésio e outros bloqueadores neuromusculares podem aumentar o risco de apneia ou de paralisia respiratória.
Gestação e lactação. No final da gestação, pode haver acúmulo no plasma fetal e no líquido amniótico. Usar somente se for essencial (categoria de risco C). Há suspeita de lesão ao VIII par craniano do recém-nascido. No leite materno, atinge níveis superiores a 50% do nível plasmático, mas é segura por não ser absorvida, sendo, portanto, compatível com a lactação.

Comentários

- Boa penetração óssea.
- Em pacientes com hematócrito < 25%, há aumento no nível sérico da droga.
- Nível sérico terapêutico de 1-4 μg/mL e nível sérico no pico sérico de 4-10 μg/mL.

Neomicina + Bacitracina

Genérico. Sulfato de neomicina e bacitracina.
Apresentações. Bisnaga com 15 e 50 g de pomada.
Farmácia popular. Neomicina (sulfato) + bacitracina (zíncica).
Apresentações. Tubo de 10 ou 15 g com pomada 5 mg + 250 UI/g.
Nomes comerciais. Lomicina®, Neom®, Neomed®, Neomicin®, Neomicon®, Neomina®.
Apresentações. Bisnaga com 10, 15 e 50 g de pomada. Há diversas associações a outros antimicrobianos (como, por exemplo, nistatina, bismuto, polimixina B), antifúngicos (cetoconazol) e corticosteroides (betametasona, prednisona, dexametasona).
Espectro. Bacilos Gram-negativos aeróbicos, como *Proteus* sp., *Klebsiella* sp., *Enterobacter* sp. e *Escherichia coli*; cocos Gram-positivos, como *Staphulococcus aureus* e *Enterococcus faecalis*. Muitas cepas de *Pseudomonas aeruginosa* são resistentes. Atividade inferior a de outros aminoglicosídeos, com toxicidade maior, o que determinou apenas o uso tópico.
Usos. Infecções menores de pele.
Posologia. Aplicar de 1-4x/dia.

Tobramicina

Genérico. Tobramicina, Tobramicina + Dexametasona (colírico).
Apresentações. Ampolas 75 e 150 mg; solução concentrada para uso inalatório com 300 mg; solução oftálmica 0,3% fr-gts de 5 mL.
Nomes comerciais. Tobi®, Tobracin®, Tobragan®, Tobranom®, Tobrex®. Apresentações. Solução oftálmica 3 mg/mL fr-gts de 5 mL; pomada oftálmica com 3 mg/g de 3,5 g.

Espectro. Bacilos gram-negativos aeróbios, como *Serratia* sp., *Proteus* sp., *Pseudomonas* sp., *Klebsiella* sp., *Enterobacter* sp. e *Escherichia coli*. Tem maior atividade contra *Acinetobacter* sp. e *Pseudomonas aeruginosa* e menor contra *Serratia marcescens* do que a gentamicina.

Usos. Infecções por bacilos gram-negativos sensíveis e no tratamento da colonização por *P. aeruginosa* em pacientes com fibrose cística.

Posologia

- Prematuros < 1.000 g: 3,5 mg/kg a cada 24 h;
- neonatos 1 a 4 semanas de vida <1.200 g: 2,5 mg/kg a cada 18 h;
- neonatos a termo, até sete dias de vida: 2,5 mg/kg a cada 12 h;
- mais de sete dias, peso entre 1.200 e 2.000 g: 2,5 mg/kg a cada 8 a 12 h;
- acima de sete dias, > 2.000 g: 2,5 mg/kg a cada 8 h.
- *Crianças e lactentes*: 2,5 mg/kg/dose, a cada 8 h.
- *Infecção pulmonar em fibrose cística*: 2,5 a 3,3 mg/kg/dose, a cada 6 a 8 h.
- *Uso em nebulização (fibrose cística):* 40 a 80 mg, de 8 em 8 h ou de 12 em 12 h; esquema de doses altas (crianças a partir dos 6 anos e adultos): 300 mg a cada 12 h, em ciclos de 28 dias com a droga e 28 sem.
- *Adultos*: 3 a 5 mg/kg ao dia, EV ou IM, divididos de 8 em 8 h, com dose de ataque de 1,5 a 2 mg/kg ou dose única diária de 4 a 6,6 mg/kg.
- *Infecção oftalmológica*: instilar 1-2 gts a cada 2-4 h; em infecções graves, 2 gts a cada h.

Estabilidade. A solução reconstituída é estável por 24 h na temperatura ambiente e por 4 dias sob refrigeração. Após a diluição, as soluções são estáveis por 48 h na temperatura ambiente ou sob refrigeração.

Incompatibilidades. Não misturar com outros medicamentos.

Modo de administração. IM ou EV, diluindo-se o conteúdo das ampolas em soros fisiológico, glicosado, glicofisiológico ou Ringer com ou sem lactato de sódio. A concentração final deve estar entre 0,5 e 1 mg/mL. Infundir em 20 a 60 min.

Ajuste para função hepática e renal. O ideal é administrar de acordo com os níveis séricos. Se isso não for possível, utilizar a seguinte tabela na IR:

DCE (mL/min)	> 50	10-50	< 10
Intervalo (h)	8-24	24-48	48-72

Reposição na diálise. 1,25 a 1,75 mg/kg após sessão de hemodiálise.

Efeitos adversos. Nefrotoxicidade e ototoxicidade, com diminuição principalmente da função vestibular; bloqueio neuromuscular, em especial com o uso intrapleural ou intraperitoneal, e em pacientes com *miastenia gravis* ou sob efeito de agentes neuromusculares ou de anestésicos; neurite óptica e neurite periférica (incomuns), anafilaxia e exantema (incomuns), eosinofilia, febre, discrasias sanguíneas, angioedema, dermatite esfoliativa e estomatite.

Interações. Há sinergismo contra *Enterococcus* sp. entre penicilinas e aminoglicosídeos. O furosemide potencializa os efeitos ototóxicos em animais. Anfotericina B, cefalotina, vancomicina, anti-inflamatórios não esteroides, ciclosporina, enflurano e metoxiflurano podem aumentar a nefrotoxicidade. Aumento de nefrotoxicidade e ototoxicidade quando usada com cisplatina. Sulfato de magnésio e outros bloqueadores neuromusculares podem aumentar o risco de apneia ou de paralisia respiratória.

Gestação e lactação. Risco C. No final da gestação, pode haver acúmulo no plasma fetal e no líquido amniótico. Usar somente se necessário. Segura na lactação.

Comentários

- Tem baixa penetração no sistema nervoso central e nos olhos. A inflamação aumenta a penetração nas cavidades peritoneal e pericárdica. Boa penetração óssea.
- Pode ser menos nefrotóxica do que a gentamicina.
- Em pacientes com hematócrito < 25%, há aumento dos níveis séricos da droga.
- Nível sérico terapêutico de 4 a 12 μg/mL no pico e de 0,5 a 2 μg/mL no vale. Os níveis de pico podem ser bem maiores em esquemas de dose única diária, sem implicar maior risco de toxicidade. Os níveis coletados por meio de cateteres de *Silastic* podem dar resultados falsamente elevados.

MACROLÍDEOS

É um grupo de antimicrobianos bastante seguro, extremamente útil devido à atividade contra *Mycoplasma, Chlamydia, Legionella, Bordetella* e *Streptococcus*.

Atualmente, estão disponíveis no Brasil a azitromicina, a claritromicina, a eritromicina e a roxitromicina. Não apresentam atividade contra enterococos, e somente azitromicina e claritromicina inibem *Haemophilus influenzae* e micobactérias atípicas. A atividade contra estafilococos é variável. A claritromicina é efetiva contra *Helicobacter pylori*. A azitromicina pode ser usada no tratamento de shigelose e salmoneloses, em doença inflamatória pélvica (associada à ceftriaxona) e na doença da arranhadura do gato. Os cocos Gram-positivos resistentes a um macrolídeo apresentam resistência cruzada aos demais. Em infecções bacterêmicas, podem ocorrer falhas com a azitromicina devido às suas baixas concentrações extracelulares.

Os macrolídeos em geral, mas principalmente a azitromicina, apresentam efeito anti-inflamatório em processos crônicos, como na colonização pulmonar por *Pseudomonas aeruginosa* em pacientes com fibrose cística; além disso, podem reduzir a virulência dessa bactéria por meio da inibição da síntese de toxinas.

Azitromicina

Genérico. Azitromicina.
Apresentações. Cps com 250 mg; cpr revestidos de 500 ou 1.000 mg; susp oral de 40 mg/mL de 15 mL ou 40 mg/mL de 22,5 mL.
Farmácia popular. Azitromicina.
Apresentação. Cpr de 500 mg.
Nomes comerciais. Astro®, Astro pulso®, Azi®, Azi pulso®, Azimix®, Azinostil®, Azitrax®, Azitrin®, Azitrogan®, Azitrolab®, Azitromed®, Azitromicil®, Azitron®, Azitrophar®, Azitrosol®, Clindal AZ®, Zidimax®, Zimicina®, Zitril®, Zitromax®, Zitromicin®, Zitromil®, Zitroneo®, Zolprox®.
Apresentações. Cps ou cpr com 250, 500 ou 1.000 mg; susp oral com 40 mg/mL (fr com 600, 900 ou 1.500 mg); fr-amp com 500 mg.
Espectro. Ativa contra *Moraxella catarrhalis, Chlamydia* sp., *Legionella* sp., *Mycoplasma pneumoniae, Bordetella pertussis, Borrelia burgdorferi, Neisseria* sp., *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus* sp. e muitas cepas de estafilococos comunitários. Boa atividade contra *Toxoplasma gondii* e *Mycobacterium avium*. Ativa contra *Campylobacter*, *Shigella* sp. e *Salmonella* sp. Também ativa contra *Leishmania brasiliensis, Leishmania donovani* e *Leishmania major*.
Usos. Infecções bacterianas de vias aéreas, de tecidos moles, de pele e em casos de sinusite aguda. Tratamento e profilaxia das micobacterioses atípicas em pacientes com síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS). Uretrites e cervicites, pela

boa atividade contra os patógenos envolvidos e pela longa meia-vida. Tratamento de shigelose, febre tifoide e coqueluche. Erradicação do estado de portador do meningococo. Alternativa para o tratamento de gonorreia, leishmaniose cutânea e donovanose.

Contraindicação. Hipersensibilidade aos componentes da fórmula.

Posologia

- 500 mg, VO, 1x/dia, ou 2 mg/kg/dia, por 3-5 dias, para o tratamento de infecções cutâneas, sinusites, otites, shigelose e salmonelose.
- 7-10 dias para o tratamento de pneumonias.
- *Faringite estreptocócica*: 12 mg/kg/dia, por cinco dias, ou 20 mg/kg/dia, por três dias.
- *Cancroide*: dose única de 20 mg/kg (máx. 1 g).
- *Uretrite/cervicite por clamídia*: dose única de 10 mg/kg.
- *Tracoma*: dose única de 20 mg/kg, máximo de 1 g).
- *Infecções por Campylobacter*: 10 mg/kg, máximo de 500 mg, 1x/dia, por cinco dias.
- *Para prevenção e tratamento de micobacterioses atípicas em pacientes com HIV*: 5 mg/kg/dia ou 20 mg/kg, 1x/semana.
- *Babesiose*: 12 mg/kg/dia, por 7-10 dias, em combinação com atovaquona.
- *Tratamento e profilaxia da coqueluche*: 10-12 mg/kg/dia, máximo de 500 mg, por 5-7 dias.
- *Profilaxia da endocardite*: 15 mg/kg, 1 h antes do procedimento.
- *Erradicação do estado de portador do meningococo*: adolescentes e adultos, 500 mg, em dose única.

Modo de administração. Quando utilizada por VO, deve ser em jejum de pelo menos 1 h antes ou 2 h após as refeições. A presença de alimento pode diminuir em até 50% sua biodisponibilidade.

Estabilidade. A solução reconstituída pode ser mantida em temperatura ambiente (15-30ºC) por até cinco dias.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção:* é rápida a partir do TGI.
- *Pico plasmático:* 2-3 h.
- *Biotransformação:* metabolismo hepático.
- *Meia-vida:* 68-72 h.
- *Eliminação:* bile e urina (6%).

Ajuste para função hepática e renal. Desnecessário ajuste na disfunção hepática e renal, mas deve ser utilizada com cautela nessas condições clínicas.

Reposição na diálise. Desnecessária.

Efeitos adversos. Náuseas, diarreia, dor abdominal, cefaleia e tonturas podem ocorrer, mas são pouco frequentes. Pode ocorrer perda auditiva com o uso de doses elevadas.

Interações. Antiácidos à base de alumínio ou de magnésio diminuem a absorção da azitromicina. Os níveis séricos de tacrolimus, fenitoína, alcaloides do ergot, alfentanil, astemizol, terfenadina, bromocriptina, ciclosporina, digoxina, disopiramida e triazolam podem aumentar. Nelfinavir pode aumentar os níveis séricos de azitromicina.

Gestação e lactação. Categoria de risco B na gestação. É secretada no leite materno; usar com cautela na lactação.

Claritromicina

Genérico. Claritromicina.

Apresentações. Cpr revestidos de 250 e 500 mg; susp com 125 ou 250 mg/5 mL de 60 mL; fr-amp de 500 mg.

Nomes comerciais. Claritron®, Cozib®, Klaricid®, Klaritril®, Klaroxil®.

Apresentações. Cpr de 500 mg; susp com 125 ou 250 mg/5 mL; fr-amp de 500 mg.

Espectro. Ativa contra *Moraxella catarrhalis, Legionella* sp., *Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia* sp. e *Borrelia burgdorferi*. Ativa contra *Mycobacterium avium complex*. Atividade moderada contra *Haemophilus* sp. e *Neisseria* sp. Mais ativa do que a eritromicina contra *Streptococcus* sp. e *Staphylococcus* sp.; no entanto, germes resistentes à eritromicina são também resistentes à claritromicina. Nenhum dos macrolídeos é ativo contra *Staphylococcus* sp. resistentes à oxacilina.
Usos. Infecções das vias aéreas, dos seios da face, da pele e das partes moles. Bons resultados nas micobacterioses atípicas em pacientes com AIDS, associada a outras drogas.
Contraindicações. Uso concomitante de derivados do ergot, pimozida, cisaprida.

Posologia

- 15 mg/kg/dia, VO ou EV, divididos de 12/12 h.
- *Adultos*: 250-500 mg, VO ou EV, de 12/12 h.

Modo de administração. Pode ser administrada com ou sem as refeições. A forma injetável não deve ser administrada pelas vias IM ou EV direta. A solução para infusão EV pode ser obtida pela reconstituição do pó liofilizado com 10 mL de água destilada e posterior diluição em soros fisiológico, glicosado, glicofisiológico ou solução de Ringer lactato. A concentração final deve estar entre 4-10 mg/mL. Infundir por 60 min.
Estabilidade. Os comprimidos devem ser guardados em local fresco, seco e ao abrigo da luz. A solução injetável reconstituída é estável por 24 h à temperatura ambiente ou por 48 h sob refrigeração.
Incompatibilidades. Não misturar com outros medicamentos.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção:* altamente estável na presença de ácido gástrico; os alimentos retardam mas não afetam a extensão da absorção.
- *Pico plasmático:* 2-4 h.
- *Biodisponibilidade:* 50%.
- *Biotransformação:* metabolismo hepático parcial, formando metabólito ativo.
- *Meia-vida:* claritromicina: 3-7 h; 5-9 h para 14-OH-claritromicina.
- *Eliminação:* urina.

Ajuste para função hepática e renal. Não é necessário ajuste na IH, desde que a função renal seja normal. Na disfunção renal, reduzir a dose em 30% ou usar 500 mg/dia se DCE < 30 mL/min.
Reposição na diálise. Não é necessária.
Efeitos adversos. São pouco frequentes, incluindo náuseas, vômitos, dor abdominal, cefaleia e tonturas. Pode ocorrer perda auditiva relacionada ao uso de doses elevadas. A infusão EV pode causar dor e flebite.
Interações. Não utilizar concomitantemente com pimozida, cisaprida, tioridazina e derivados do ergot. A claritromicina é um potente inibidor da enzima CYP3A4, o que pode acarretar aumento dos seguintes fármacos: ciclosporina, mirtazapina, nefazodona, quinidina, sildenafil, sirolimus, tacrolimus, venlafaxina, inibidores seletivos da recaptação da serotonina. Pode aumentar os níveis séricos da teofilina e da carbamazepina. Os efeitos da varfarina podem ser potencializados. Os níveis da digoxina podem ser aumentados. Os efeitos do clopidogrel podem ser alterados. O uso concomitante com Oseltamivir pode causar rabdomiólise.
Gestação e lactação. Ocorreram anomalias cardiovasculares na prole de ratos, fenda palatina em camundongos e retardo do crescimento fetal em macacos. Categoria de risco C na gestação. Não há dados sobre o uso na lactação.

Eritromicina

Farmácia popular. Eritromicina (estearato ou etilsuccinato).

Apresentações. Cpr de 500 mg; fr de 60 mL para susp oral com 125 mg/5 mL.
Nomes comerciais. Estolato: Eribiotic®, Eriflogin®, Eripan®, Eritax®, Eritrex®, Ilosone®, Lisotrex®.
Apresentações. Cps ou cpr com 250 ou 500 mg; susp com 125 ou 250 mg/5 mL; solução tópica.
Espectro. Ativa contra *Mycoplasma* sp., *Legionella* sp., *Streptococcus pyogenes, Streptococcus pneumoniae, Staphylococcus aureus* suscetíveis à oxacilina, *Chlamydia* sp., *Campylobacter jejuni, Corynebacterium diphtheriae* e *Neisseria* sp. Age contra alguns bacilos Gram-positivos, como *Clostridium perfringens, Corynebacterium diphtheriae* e *Listeria monocytogenes*. Tem atividade contra *Pasteurella multocida, Borrelia* sp., *Bordetella pertussis*. Moderada atividade contra *Haemophilus influenzae*. Ativa contra algumas micobactérias atípicas, como *Mycobacterium scrofulaceum* e *Mycobacterium kansasii*.
Usos. Infecções por *Mycoplasma pneumoniae* e *Legionella* sp. Também é efetiva para infecções causadas por *Streptococcus pneumoniae, Streptococcus* sp., *Chlamydia* sp., *Campylobacter jejuni, Corynebacterium diphtheriae, Neisseria gonorrhoeae* e para infecções leves causadas por *S. aureus* sensíveis. Pode ser usada na profilaxia de endocardite bacteriana subaguda e na recorrência da febre reumática em pacientes alérgicos à penicilina. É opção para o tratamento de gonorreia e de sífilis em pacientes que não podem usar penicilina ou tetraciclina. Efetiva para eliminar o estado de portador agudo e crônico de difteria. Se usada precocemente na coqueluche, pode abreviar a duração da doença.
Contraindicações. Uso concomitante de derivados do ergot, cisaprida e pimozida.

Posologia

- 30-50 mg/kg/dia, VO ou EV, divididos de 6/6 h.
- *Adultos*: 250 mg-1 g, VO, de 6/6 h, e 500 mg-1 g, EV, de 6/6 h.
- Uso limitado por flebite.

Modo de administração. O estolato, o etilsuccinato e os comprimidos com proteção entérica não são afetados pela alimentação. As formas parenterais devem ser administradas somente em infusão EV. Nas apresentações disponíveis em frascos-ampola, reconstituir cada grama de eritromicina em 20 mL de água destilada e, após, diluir em soro fisiológico ou em solução de Ringer lactato. Observar uma concentração final entre 1-5 mg/mL. Infundir em 20-60 min.
Estabilidade. Na forma de lactobionato, as soluções reconstituídas são estáveis por 24 h à temperatura ambiente e por 14 dias sob refrigeração. As sobras de soluções diluídas devem ser descartadas.
Incompatibilidades. Antimicrobianos (principalmente cefalotina, cefazolina e cloranfenicol), fenobarbital, fenitoína, heparina, vitamina C e vitaminas do complexo B. Preferentemente, não misturar com outros medicamentos.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção:* oral: variável (18-45%), melhor com as formas salinas do que com as básicas; etilsuccinato é melhor absorvido com os alimentos.
- *Pico plasmático:* Base: 4 h; etilsuccinato: 0,5-2,5 h.
- *Biotransformação:* metabolismo hepático.
- *Ligação a proteínas plasmáticas:* 75-90%.
- *Meia-vida:* 1,5-2 h; 5-6 h na doença renal terminal.
- *Eliminação:* fezes e urina (2-15% inalterada).

Ajuste para função hepática e renal. Usar com cautela na disfunção hepática ou na colestase. Não é necessário ajuste na disfunção renal.

Reposição na diálise. Não é removida por diálise peritoneal ou por hemodiálise.
Efeitos adversos. Irritação gástrica, diarreia, hepatite colestática (infrequente e associada ao estolato de eritromicina). Exantema, febre, eosinofilia e anemia hemolítica. O uso EV, pelas doses elevadas, pode causar arritmias cardíacas e ototoxicidade, além de flebites.
Interações. O cloranfenicol e a clindamicina têm sua ação diminuída quando associados à eritromicina. Teofilina, ciclosporina, astemizol, terfenadina, cisaprida, inibidores da protease, midazolam, fenitoína e alfentanil têm sua concentração sérica aumentada. Corticosteroides, carbamazepina, varfarina e digoxina têm efeito potencializado.
Gestação e lactação. Cruza a barreira placentária e está presente no leite materno (50% da concentração sérica). É a droga de escolha para o tratamento de *Chlamydia* sp. urogenital na gestação. Categoria de risco B na gestação. Não deve ser usada na forma de estolato durante a gestação, pelo risco de hepatite. Usar com cautela na lactação.

Comentários

- Não penetra no sistema nervoso central. Penetra bem no fluido prostático.
- Tem maior atividade em pH de 5,5-8,5.
- Resistência cruzada com outros macrolídeos.

Roxitromicina

Genérico. Roxitromicina.
Apresentação. Cpr de 300 mg.
Nomes comerciais. Rotram®, Roxitran®, Roxitrom®.
Apresentações. Cpr de 300 mg.
Espectro. Ativa contra cocos Gram-positivos, *Neisseria* sp., bactérias anaeróbias Gram-negativas (com exceção do *Bacteroides fragilis*). Ativa, ainda, contra *Campylobacter* sp., *Legionella* sp., *Mycoplasma* sp., *Chlamydia* sp., *Moraxella catarrhalis* e *Bordetella pertussis*. Apresenta atividade contra *Isospora belli*. Exibe *in vitro* boa atividade contra micobactérias atípicas, a ser confirmada clinicamente.
Usos. Pneumonias, infecções de pele, infecções de vias aéreas superiores, uretrites não gonocócicas. Existem relatos anedóticos de bons resultados no tratamento de diarreia por *Criptosporidium* em pacientes com AIDS.
Contraindicações. Uso concomitante de derivados do ergot, pimozida, cisaprida.

Posologia

- 5 mg/kg/dia, de 12/12 h.
- adultos: 150 mg, VO, de 12/12 h, ou 300 mg, 1x/dia.

Estabilidade. Manter o produto na sua embalagem original protegido da luz e do calor excessivo.
Modo de administração. Deve ser administrada VO, antes das refeições.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção:* é reduzida com os alimentos.
- *Pico plasmático:* 2 h.
- *Biodisponibilidade:* 50%.
- *Biotransformação:* mínimo metabolismo hepático.
- *Ligação a proteínas plasmáticas:* 86-96%.
- *Meia-vida:* 8-13 h, prolongada na IH e na IR.
- *Eliminação:* urina (inalterada e metabólitos).

Ajuste para função hepática e renal. Sem informação na IH. Não necessita de ajuste na IR.
Efeitos adversos. Hipersensibilidade, náuseas, vômitos, epigastralgia, diarreia, aumento das transaminases, podendo evoluir raramente para hepatite colestática. De forma geral, a droga é bem tolerada.

Interações. Derivados do ergot – ergotismo; a bromocriptina e a ciclosporina têm seus níveis séricos aumentados.
Gestação e lactação. Não existem estudos controlados sobre seu uso nesses casos.

QUINOLONAS

As quinolonas são o grupo de antimicrobianos que apresenta maior número de representantes atualmente. Além disso, a facilidade para criação de novas moléculas ativas permite prever aumento significativo do número de quinolonas nos próximos anos, com novas propriedades e características.

Infelizmente, as quinolonas, como grupo, têm sido associadas à indução de resistência bacteriana contra múltiplas drogas, inclusive contra aquelas não assemelhadas quimicamente, como carbapenêmicos, aminoglicosídeos e cefalosporinas; isso ocorre principalmente por meio da indução da expressão de bombas de efluxo capazes de expulsar da célula bacteriana diversos tipos de antibióticos.

> As quinolonas são os antimicrobianos orais de melhor atividade contra Gram-negativos e os únicos com atividade contra *Pseudomonas aeruginosa*.

Devido à ocorrência de lesões nas cartilagens de crescimento em filhotes de animais de laboratório expostos às primeiras fluoroquinolonas, os antimicrobianos desse grupo foram considerados potencialmente tóxicos para crianças. No entanto, ao longo de vários anos de acompanhamento de crianças em quem essas drogas tiveram de ser utilizadas, nunca foram encontradas lesões semelhantes; artralgias e artrite reversíveis foram descritas.

Assim, o consenso atual é de que as quinolonas podem ser empregadas em pediatria, desde que alternativas mais seguras não estejam disponíveis ou não possam ser utilizadas.

Ácido nalidíxico

Nome comercial. Wintomylon®.
Apresentações. Cpr de 500 mg e susp com 250 mg/5 mL de 60 mL.
Espectro. Bactericida para germes Gram-negativos do trato urinário, como *Escherichia coli, Proteus* sp., *Klebsiella* sp. e *Enterobacter* sp. As *Pseudomonas* sp. são resistentes. Pouco ativo contra Gram-positivos. Ativo contra *Shigella* sp.
Usos. Infecções urinárias não complicadas. Eficiente na shigelose.
Contraindicações. Porfiria, epilepsia. Não deve ser usado em crianças menores de 3 meses de idade.

Posologia

- A dose usual é 55 mg/kg/dia, divididos de 6/6 h, por cinco dias, na shigelose, ou por 7-10 dias nas infecções urinárias.
- Dose máxima de 1 g a cada 6 h.
- Para profilaxia de infecções urinárias, 30 mg/kg/dia, em duas administrações.
- Adultos, tratamento de infecção do trato urinário: 1 g, a cada 6 h.
- Profilaxia: 1 g, a cada 12 h.

Modo de administração. VO. Pode ser administrado com os alimentos para diminuir os efeitos gastrintestinais.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Pico plasmático:* 1-2 h.
- *Biotransformação:* metabolismo hepático parcial, formando o metabólito ativo ácido hidronalidíxico.
- *Ligação a proteínas plasmáticas:* 90%.
- *Meia-vida:* 6-7 h, prolongada na IR.
- *Eliminação:* urina (inalterada, 80% como metabólitos) e fezes (em pequenas quantidades).

Ajuste para função hepática e renal (adultos). Sem informação na IH. Na disfunção renal, ajustar conforme a seguir:

DCE (mL/min)	> 50	10-50	< 10
Dose/ intervalo (h)	Normal	Não recomendado	Não recomendado

Reposição na diálise. Não recomendada nos pacientes com IR.
Efeitos adversos. Náuseas, vômitos, dor abdominal, colestase, prurido, urticária, fotossensibilidade, eosinofilia, febre, cefaleia, sonolência, mal-estar, vertigem, transtornos visuais, astenia e mialgias. Pode haver convulsão em pessoas com doença vascular cerebral, parkinsonismo ou epilepsia. Trombocitopenia, leucopenia e anemia hemolítica podem ocorrer. Na intoxicação por excesso de dose, pode ocorrer acidose metabólica. Hipertensão intracraniana e pseudotumor cerebral foram descritos em lactentes.
Interações. O ácido nalidíxico aumenta os níveis de ciclosporina, teofilina e varfarina. Os níveis da droga aumentam com diuréticos de alça, probenecida e cimetidina. Produtos contendo alumínio/magnésio, didanosina, quinapril e sucralfato podem diminuir a absorção de ácido nalidíxico em mais de 90%.
Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação. Uso controverso na lactação.

Comentários

- As quinolonas causam erosões das cartilagens de crescimento em animais de laboratório, mas esse efeito não foi encontrado em seres humanos.

Ácido pipemídico

Nomes comerciais. Balurol®, Elofuran®, Pipurol®, Uroxina®.
Apresentações. Cps de 200 e 400 mg; fr de 120 mL com 200 mg/5 mL.
Espectro. Ativo contra as bactérias Gram-negativas do trato urinário, como *Escherichia coli, Proteus mirabilis*, outras espécies de *Proteus, Klebsiela* sp. e *Enterobacter* sp. As *Pseudomonas* sp. são resistentes. É pouco ativo contra Gram-positivos.
Usos. Infecções urinárias não complicadas causadas por germes suscetíveis.
Contraindicações. Sem informação na literatura consultada. Uso não recomendado em crianças.

Posologia

- 400 mg, VO, de 12/12 h, ou 800 mg/dia, dose única.

Parâmetros farmacocinéticos. Sem informação na literatura consultada.
Ajuste para função hepática e renal.

DCE (mL/min)	> 50	10-50	< 10
Dose/ intervalo (h)	100	Não recomendado	Não recomendado

Reposição na diálise. Não recomendada.
Efeitos adversos. Náuseas, vômitos, dor abdominal, colestase, prurido, urticária, fotossensibilidade, eosinofilia, febre, cefaleia, sonolência, mal-estar, vertigem, transtornos visuais, astenia e mialgias. Pode haver convulsão em pessoas com doença vascular cerebral, parkinsonismo ou epilepsia. Trombocitopenia, leucopenia e anemia hemolítica. Na intoxicação por excesso de dose, ocorre acidose metabólica.
Interações. Informação não disponível.
Gestação e lactação. Não usar na gestação. Evitar na lactação.

Ciprofloxacino

Genérico e apresentações. Ciprofloxacino (solução injetável [bolsa] com 2 mg/mL de 100 ou 200 mL); Cloridrato de ciprofloxacino (cpr revestidos de 250 e 500 mg).
Farmácia popular. Ciprofloxacino.
Apresentação. Cpr de 500 mg.
Nomes comerciais. Besflox®, Cifloxtron®, Cipro®, Cipro XR®, Ciprobiot®, Coproci-

lin®, Ciprofar®, Ciproflan®, Ciproflonax®, Ciproflox®, Ciprofloxatrin®, Ciprofloxil®, Cipromizin®, Cipronid®, Ciproxan®, Proflox®, Quiflox®, Quinoflox®.

Apresentações. Cpr de 250, 500, 750 ou 1.000 mg; solução injetável (bolsas) com 2 mg/mL de 100 ou 200 mL.

Espectro. O ciprofloxacino é a quinolona com maior atividade, *in vitro*, contra bacilos Gram-negativos aeróbios. A maioria das Enterobacteriaceae é sensível, assim como outros Gram-negativos, entre eles *Haemophilus influenzae*, *Shigella* sp., *Salmonella* sp., *Brucella* sp., *Legionella* sp., *Neisseria* sp., *Moraxella* sp., *Campylobacter* sp., *Vibrio* sp. e *Aeromonas* sp. Ativa contra *Pseudomonas aeruginosa*, mas outras *Pseudomonas* são menos sensíveis. No entanto, as taxas de resistência estão aumentando rapidamente, principalmente em enterobactérias e *Pseudomonas*. *Staphylococcus* coagulase-negativos sensíveis à oxacilina geralmente são sensíveis ao ciprofloxacino. Atividade moderada contra *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis* e *Chlamydia trachomatis*. Ativa contra *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium kansasii* e *Mycobacterium fortuitum*. Muito ativa contra *Gardnerella vaginalis*. Pouco ativa contra *Streptococcus* em geral, *Enterococcus* sp., *Chlamydia pneumoniae* e *Mycoplasma pneumoniae*. Pouca ou nenhuma atividade contra bactérias anaeróbias.

Usos. Infecções complicadas do trato urinário que envolvem bactérias Gram-negativas resistentes, como *Pseudomonas aeruginosa*; prostatite bacteriana crônica refratária a outros antibióticos orais; osteomielite crônica causada por múltiplas bactérias, incluindo Gram-negativas resistentes, e infecções da pele e de tecidos moles em diabéticos (associada a drogas com boa atividade contra estreptococos); diarreias bacterianas, incluindo a "diarreia do viajante"; febre tifoide; otite externa invasiva em pacientes com diabete e exacerbações infecciosas em pacientes com fibrose cística. É eficaz na erradicação do meningococo da orofaringe.

Contraindicações. Hipersensibilidade aos componentes da fórmula. Em animais de laboratório, as quinolonas causaram erosões das cartilagens de crescimento, mas esse efeito nunca foi relatado em seres humanos. Assim, as quinolonas podem ser usadas em pediatria se não houver opção adequada e se os benefícios forem indiscutíveis.

Posologia

- Há evidências de que as crianças entre 1-6 anos de idade metabolizam o ciprofloxacino mais rapidamente do que os adultos, precisando de doses proporcionalmente maiores e de intervalos de administração menores. Sugere-se 30-45 mg/kg/dia, de 8/8 h, EV, ou 30-60 mg/kg/dia, VO, a cada 8 ou 12 h.
- Nas outras faixas etárias, pode-se utilizar 20-30 mg/kg/dia, VO ou EV, em duas administrações.
- Se ocorrer artralgia ou artrite, a droga deve ser suspensa.
- Adultos: 400-500 mg, EV, de 12/12 h, chegando a 400 mg, EV, de 8/8 h, em casos muito graves; 250-750 mg, VO, de 12/12 h.
- Para erradicação do meningococo da orofaringe, dose única de 500 mg, VO.

Modo de administração. Por VO, recomenda-se que a administração seja 2 h após as refeições. As soluções parenterais somente devem ser administradas via EV direta ou por infusão. Os diluentes compatíveis são os soros fisiológico, glicosado, glicofisiológico e solução de Ringer com ou sem lactato. Observar uma concentração final de 1-2 mg/por mL de solução e infundir em 30-60 min.

Estabilidade. As soluções diluídas são estáveis por até 14 dias à temperatura ambiente ou sob refrigeração. Manter os

frascos na embalagem original até o momento do uso.

Incompatibilidades. Não misturar com outros medicamentos.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção:* oral: é rápida e adequada a partir do TGI. Os alimentos reduzem a extensão da absorção.
- *Pico plasmático:* oral: 1-2 h.
- *Biodisponibilidade:* ~70%.
- *Biotransformação:* metabolismo hepático parcial, formando 4 metabólitos com atividade limitada.
- *Ligação a proteínas plasmáticas:* 20-40%.
- *Meia-vida:* 3,5-3,4 h; 8 h na doença renal terminal; possivelmente prolongada na IH.
- *Eliminação:* urina (30-50% como droga inalterada) e fezes (15-43%).

Ajuste para função hepática e renal. Seguro na IH. Na disfunção renal, ajustar conforme a seguir:

DCE (mL/min)	> 50	10-50	< 10
Intervalo (h)	12	12-24	24

Reposição na diálise. O ciprofloxacino é minimamente removido por hemodiálise.

Efeitos adversos. Dispepsia, náuseas, vômitos, elevação das transaminases, dor abdominal e diarreia. Enterocolite por *Clostridium difficile* é rara. Reações de hipersensibilidade, como exantema, prurido, febre, fotossensibilidade, urticária e anafilaxia são raras. Pode ocorrer neurotoxicidade, com alterações do estado mental e alucinações, especialmente em idosos e pacientes usando doses máximas. Podem ocorrer artralgia e artrite reversíveis. Eosinofilia e leucopenia têm sido descritas, desaparecendo com a suspensão da droga.

Interações. A absorção enteral é diminuída pela ingesta concomitante de antiácidos, como hidróxidos de alumínio e magnésio, e por sais de zinco e ferro. Suplementações orais de cálcio em altas doses e uso de sucralfato têm o mesmo efeito. Pode causar aumento dos níveis séricos de teofilina, de cafeína e de varfarina.

Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação. Não recomendado na lactação.

Gatifloxacina

Nome comercial. Zymar®.

Apresentação. Solução oftálmica 3 mg/mL de 5 mL.

Usos. Conjuntivite bacteriana.

Posologia

- No primeiro e segundo dias, instilar 1 gota a cada 2 horas no máximo 8 vezes ao dia.
- Do terceiro ao sétimo dia, 1 gota 4x/dia.

Comentário

- Os comprimidos e a formulação injetável foram retirados do mercado em 2006 pelo fabricante em razão de efeitos adversos.

Gemifloxacino

Nome comercial. Factive®.

Apresentação. Cpr revestidos com 320 mg.

Espectro. *Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis, Chlamydia pneumoniae* e *Legionella spp*.

Usos. Exacerbação da bronquite crônica; pneumonia adquirida na comunidade; sinusites; e otites.

Contraindicação. Hipersensibilidade aos componentes da fórmula.

Posologia

- Bronquite crônica agudizada, sinusite e otite média: 320 mg, 1x/dia, por 5 dias.
- Pneumonia adquirida na comunidade: 320 mg, 1x/dia, por 7 dias.

Modo de administração. VO, com ou sem alimentos.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção:* é adequada a partir do TGI.
- *Pico plasmático:* 1-2 h.
- *Biodisponibilidade:* 71%.
- *Biotransformação:* metabolismo hepático.
- *Ligação a proteínas plasmáticas:* 60-70%.
- *Meia-vida:* 7 h.
- *Eliminação:* urina (30-40%) e fezes (60%).

Ajuste para função hepática e renal. Seguro na IH. DCE < 40 mL/min (ou pacientes em hemodiálise ou na CAPD): 160 mg, 1x/dia.
Reposição na diálise. Administrar após a hemodiálise.
Efeitos adversos. Os mais comuns incluem diarreia, náusea, vômito, dor abdominal, aumento das transaminases, *rash*, cefaleia, tontura.
Interações. O gemifloxacino pode aumentar os efeitos da varfarina. O uso concomitante com drogas com potencial de prolongar o intervalo QT pode resultar em arritmias, como *torsade de pointes* (antiarrítmicos classe Ia e III, eritromicina, antipsicóticos e antidepressivos tricíclicos).
Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação. A secreção no leite materno é desconhecida, não recomendada na lactação.

Comentários

- Não é necessário ajuste na IH.
- Usar com cautela em pacientes com hipocalemia não corrigida, hipomagnesemia, bradicardia, infarto agudo do miocárdio (IAM), história de convulsão.

Levofloxacino

Genérico. Levofloxacino.
Apresentações. Cpr revestidos de 250 ou 500 mg; bolsa plástica solução injetável de 100 mL com 5 mg/mL.
Nomes comerciais. Levaquin®, Levcin®, Levotac®, Levoxin®, Tamiram®, Tavanic®.
Apresentações. Cpr revestidos de 250 ou 500 mg; bolsas com 100 mL da solução diluída em glicose a 5% com 5 mg/mL.
Espectro. Apresenta atividade *in vitro* contra um amplo espectro de bactérias aeróbias e anaeróbias Gram-positivas e Gram-negativas, incluindo *Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis, Enterococcus avium, Clostridium perfringens, Enterobacter aerogenes, Bacteroides fragilis, Proteus vulgaris* e *Neisseria gonorrhoeae*. Também apresenta boa atividade contra *Mycoplasma pneumoniae* e *Chlamydia* sp., *Moraxella catarrhalis, Streptococcus pneumoniae, Legionella pneumophilia, Staphylococcus pyogenes e Escherichia coli.*
Usos. Pneumonia adquirida na comunidade, pneumonia nosocomial, exacerbação de bronquite crônica, sinusite, infecção do trato urinário – incluindo pielonefrite –, infecção de pele e tecidos moles. Em pediatria, limita-se o uso a infecções graves não responsivas aos tratamentos usuais.
Contraindicações. Hipersensibilidade aos componentes da fórmula. Em animais de laboratório, as quinolonas causaram erosões das cartilagens de crescimento, mas esse efeito nunca foi relatado em seres humanos. Assim, as quinolonas podem ser usadas em pediatria se não houver opção adequada e se os benefícios forem indiscutíveis.

Posologia

- *Adultos*: VO ou EV, 500 mg, 1x/dia. Em casos graves, 750 mg 1x/dia.
- A dose pediátrica sugerida é de 10 mg/kg/dia, a cada 24 h.

Modo de administração. Os comprimidos podem ser ingeridos independentemente das refeições. Deve-se evitar administração por via EV rápida ou em *bolus*. A infusão deve ser lenta, por um período

mínimo de 60 min. Não administrar por via intramuscular, intraperitoneal ou subcutânea.

Estabilidade. Estável por 72 h quando diluído 5 mg/mL em um fluido EV compatível e armazenado em temperatura ambiente. Estável por 14 dias quando armazenado sob refrigeração. Estável por seis meses quando congelado. Não recongelar.

Incompatibilidade. Manitol e bicarbonato de sódio.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção:* é rápida e completa.
- *Pico plasmático:* 1-2 h.
- *Biodisponibilidade:* 99%.
- *Biotransformação:* mínimo metabolismo hepático.
- *Ligação a proteínas plasmáticas:* 50%.
- *Meia-vida:* 6-8 h.
- *Eliminação:* urina (como droga inalterada).

Ajuste para função hepática e renal (adultos). Provavelmente segura na IH. Na disfunção renal, ajustar conforme a seguir:

Depuração (mL/min)	Dose inicial	Dose de manutenção
20-49	500 mg	250 mg, a cada 24 h
10-19	500 mg	250 mg, a cada 48 h

Reposição na diálise (adultos). Em pacientes em diálise ou em CAPD, administrar 250 mg, a cada 48 h (administrar a primeira dose com 500 mg).

Efeitos adversos. Em geral, é bem tolerada. As reações adversas mais comuns incluem diarreia, náuseas, vômitos, dor abdominal, prurido, exantema, vaginite. Da mesma forma que outras quinolonas, pode provocar efeitos neurológicos adversos, como vertigem e tonturas. O paciente deve ser aconselhado a não dirigir automóvel, não operar máquinas, ou seja, não realizar atividades que exijam coordenação e alerta mental, até que se conheça sua reação à droga. Também pode provocar cefaleia, artralgias, *rash*, trombocitopenia, leucopenia, aumento de enzimas hepáticas.

Interações. A administração, por VO, concomitante com antiácidos contendo cálcio, magnésio ou alumínio, bem como de sulcralfato, cátions metálicos, como o ferro, e preparações multivitamínicas contendo zinco, pode interferir na absorção gastrintestinal da levofloxacina, resultando em níveis menores na urina e no sangue. Esses agentes devem ser tomados, pelo menos, 2 h depois da administração da levofloxacina. O uso concomitante com teofilina pode elevar os níveis séricos da teofilina. Portanto, os níveis séricos de teofilina devem ser cuidadosamente monitorados, e os ajustes na sua dose devem ser realizados.

Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação. Evitar o uso em mulheres grávidas, a menos que os benefícios justifiquem potencial risco para o feto. A secreção no leite materno é desconhecida, não recomendado na lactação.

Moxifloxacino

Nome comercial. Avalox®.

Apresentação. Cpr revestidos de 400 mg; bolsa plástica para infusão de 250 mL com 400 mg.

Espectro. *Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Moraxella* sp., *Staphylococcus aureus, Chlamydia pneumoniae, Mycoplasma* sp., *Legionella* sp., *Streptococcus pyogenes, Escherichia coli, Klebsiella* sp., *Proteus* sp.

Usos. Infecções das vias aéreas superiores e inferiores (rinossinusite aguda, exacerbações de bronquite crônica, pneumonia adquirida na comunidade), infecções cutâneas e de tecidos moles.

Contraindicação. Hipersensibilidade aos componentes da fórmula.

Posologia

- Sinusite bacteriana aguda: 400 mg/dia, por 10 dias.

- Exacerbação de bronquite crônica: 400 mg/dia, por 5 dias.
- Pneumonia adquirida na comunidade: 400 mg/dia, por 7-10 dias.
- Infecções cutâneas e de tecidos moles não complicada: 400 mg/dia, por 7 dias; complicada: 400 mg/dia, por 7-21 dias.

Modo de administração. VO, com ou sem alimentos. EV, infundir lentamente durante 1 hora; não administrar em *bolus*. Administrar 1x/dia.
Estabilidade. Estocar a temperatura entre 15-30°C. Não refrigerar a solução para infusão.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção:* é adequada, não sendo afetada por refeições gordurosas e iogurte.
- *Biodisponibilidade:* 90%.
- *Biotransformação:* metabolismo hepático (52%).
- *Ligação a proteínas plasmáticas:* 30-50%.
- *Meia-vida:* oral: 12 h; EV: 15 min.
- *Eliminação*: ~45% da dose é excretada na urina (20%, como conjugados glicurônicos) e nas fezes (25%, como conjugados sulfatados).

Ajuste para função hepática e renal. Não é recomendado na disfunção hepática grave. Não é necessário ajuste na perda de função renal.
Reposição na diálise. Não é necessário.
Efeitos adversos. Os mais comuns são náusea e diarreia. Menos comuns são cefaleia, tontura, confusão, sonolência, ansiedade, pele seca, prurido, *rash*, dor abdominal, dispepsia, alteração das provas de função hepática, taquicardia, hipertensão, palpitações, prolongamento do intervalo QT, leucopenia, eosinofilia, diminuição da protrombina, candidíase, aumento da amilase, artralgia, mialgia, dispneia.
Interações. O moxifloxacino pode aumentar os efeitos da varfarina. O uso concomitante com drogas com potencial de prolongar o intervalo QT pode resultar em arritmias, como *torsade de pointes* (antiarrítmicos classe Ia e III, eritromicina, antipsicóticos e antidepressivos tricíclicos).
Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação. A secreção no leite materno é desconhecida, não recomendada na lactação.

Comentários

- Usar com cautela em pacientes com bradicardia, IAM ou hipocalemia não corrigida.

Norfloxacina

Genérico. Norfloxacino.
Apresentação. Cpr de 400 mg.
Nomes comerciais. Flox®, Floxacin®, Floxanor®, Floxatom®, Floxatrat®, Floxen®, Floxilin®, Floxin®, Floximed®, Floxinol®, Norf®, Norflamin®, Norfloxan®, Norfloxasan®, Norfloxil®, Norfloxino®, Norfloxmed®, Norflurin®, Norxacin®, Norxin®, Respexil®, Uritrat®, Uroflox®, Uroseptal®, Uroxazol-N®.
Apresentação. Cpr de 400 mg.
Espectro. A maioria das *Enterobacteriaceae* é sensível, assim como outros Gram-negativos, entre eles, *Shigella* sp., *Salmonella* sp., *Neisseria* sp., *Campylobacter* sp., *Vibrio* sp. e *Aeromonas* sp. Ativa contra *Pseudomonas aeruginosa*, mas outras *Pseudomonas* são menos sensíveis. Ativa contra *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis* e *Chlamydia trachomatis*. Pouco ativa contra *Enterococcus faecalis*; pouca ou nenhuma atividade contra bactérias anaeróbias.
Usos. Só atinge níveis terapêuticos na urina, nas fezes e na próstata. Pode ser o agente preferido nas infecções do trato urinário que envolvem bactérias Gram-negativas resistentes, como *P. aeruginosa,* e na prostatite bacteriana crônica refratária a outros antibióticos orais.

Contraindicação. Hipersensibilidade aos componentes da fórmula.

Posologia

- *Adultos*: 400 mg, de 12/12 h, ou 10-15 mg/kg/dose, a cada 12 h.
- Enterocolite disentérica: 400 mg, 2x/dia, por 5 dias.
- Diarreia do viajante: 400 mg, 2x/dia, por 3 dias.
- Prostatite: 400 mg, 2x/dia, por 4-6 semanas.
- Gonorreia não complicada: 800 mg, dose única.

Modo de administração. VO. Os alimentos diminuem a absorção. Deve ser administrada distante das refeições.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção:* é rápida e acima de 40%.
- *Pico plasmático:* 1-2 h.
- *Biotransformação:* metabolismo hepático.
- *Ligação a proteínas plasmáticas:* 15%.
- *Meia-vida:* 3-4 h; 6,5 h na DCE ≤ 30 mL/min; 4 h em idosos.
- *Eliminação:* urina (26-36%) e fezes (30%).

Ajuste para função hepática e renal (adultos). Sem informação na IH. Na disfunção renal, ajustar conforme a seguir:

DCE (mL/min)	> 50	10-50	< 10
Intervalo (h)	12	12-24	24

Reposição na diálise. Não é removida por hemodiálise ou por diálise peritoneal.
Efeitos adversos. Pode causar dispepsia, náuseas, vômitos, elevação das transaminases, dor abdominal e diarreia. Reações de hipersensibilidade, como exantema cutâneo, prurido, febre, urticária e anafilaxia, podem ocorrer. Também são descritas lesões de cartilagem em animais de laboratório e artralgia e artrite reversíveis em crianças. Podem ocorrer eosinofilia e leucopenia, desaparecendo com a suspensão da droga. Também há descrição de leucocitose.
Interações. A absorção no trato gastrintestinal é diminuída pela ingestão concomitante de antiácidos. Eleva os níveis séricos de ciclosporina, aumentando a sua toxicidade.
Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação. Não usar na lactação.

Comentário

- Se ocorrerem artralgias ou artrite, o tratamento deve ser suspenso.

Ofloxacina

Nomes comerciais. Flogirax®.
Apresentações. Cpr com 200 ou 400 mg.
Espectro. A maioria das *Enterobacteriaceae* é sensível, assim como outros Gram-negativos, entre eles *Haemophilus* sp., *Shigella* sp., *Salmonella* sp., *Brucella* sp., *Legionella* sp., *Neisseria* sp., *Moraxella* sp., *Campylobacter* sp., *Vibrio* sp. e *Aeromonas* sp. Ativa contra *Pseudomonas aeruginosa*, mas outras *Pseudomonas* são menos sensíveis. Estafilococos sensíveis à oxacilina costumam ser sensíveis à ofloxacina. Ativa contra *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis* e *Chlamydia trachomatis*. Ativa contra *Mycobacterium tuberculosis* e micobactérias atípicas. Atividade moderada contra o *Streptococcus pneumoniae* e *Enterococcus faecalis*. Pouca ou nenhuma atividade contra bactérias anaeróbias.
Usos. Em adultos é usada para o tratamento de infecções urinárias, prostatite, gonorreia, cervicite. Em pediatria, usa-se, basicamente, em infecções graves não responsivas aos tratamentos usuais.
Contraindicações. Hipersensibilidade aos componentes da fórmula. Em animais de laboratório, as quinolonas causaram erosões das cartilagens de crescimento, mas esse efeito nunca foi relatado em seres humanos. Assim, as quinolonas podem ser usadas em pediatria se não houver ou-

tra opção melhor e se os benefícios forem indiscutíveis.

Posologia

- Adultos: 400 mg, 12/12 h.
- A dose pediátrica recomendada é 15 mg/kg/dia ou 10 mg/kg/dia, EV, divididos de 12/12 h. Se ocorrer artralgia ou artrite, a droga deve ser suspensa.

Adultos

- *Erradicação do meningococo da orofaringe*: dose única de 400 mg.
- *Neisseria gonorrhoeae*: dose única de 400 mg.
- *Para infecções do trato urinário*: 200 mg, de 12/12 h, por 3-10 dias.
- *Prostatite*: 300 mg, de 12/12 h, por seis semanas.
- *Na cervicite e na uretrite não gonocócica*: 300 mg, de 12/12 h, por sete dias.
- *Outras situações*: 400 mg, de 12/12 h.

Modo de administração. Os comprimidos não devem ser administrados com antiácidos contendo hidróxido de alumínio ou de magnésio. Administrar 1 h antes ou 2 h após as refeições. As soluções parenterais, não disponíveis no nosso meio, não devem ser administradas por via IM ou EV direta. Para infusões EV, os diluentes compatíveis são os soros fisiológico, glicosado ou glicofisiológico. A concentração final da solução para infusão deve ser de 4 mg de ofloxacina por mL, e o tempo de infusão deve ser de 60 min.

Estabilidade. As soluções diluídas são estáveis por três dias à temperatura ambiente e por 14 dias sob refrigeração.

Incompatibilidades. Não misturar com outros medicamentos. Soluções contendo íons cálcio, cobre, ferro, magnésio e zinco.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção:* é adequada. Os alimentos causam apenas mínimas alterações.
- *Biodisponibilidade:* 98%.
- *Ligação a proteínas plasmáticas:* 20%.
- *Meia-vida:* bifásica: 5-7,5 h e 20-25 h; prolongada na IR.
- *Eliminação:* urina (como droga inalterada).

Ajuste para função hepática e renal (adultos). Na disfunção hepática grave, utilizar 400 mg/dia. Na disfunção renal, ajustar conforme a seguir:

DCE (mL/min)	> 50	10-50	< 10
Dose (mg)	400	200	200
Intervalo (h)	12/12	12/12	24/24

Reposição na diálise (adultos). Nos pacientes em hemodiálise, devem ser administrados 200 mg após a hemodiálise. Nos pacientes em CAPD, não há necessidade de suplementação. Na HVVC, considerar DCE = 10-50 mL/min.

Efeitos adversos. Pode causar dispepsia, náuseas, vômitos, elevação das transaminases, dor abdominal e diarreia. Enterocolite por *Clostridium difficile* é rara. Reações de hipersensibilidade, como exantema cutâneo, prurido, febre, fotossensibilidade, urticária e anafilaxia, podem ocorrer. Eosinofilia e leucopenia podem ocorrer, desaparecendo com a suspensão da droga. Também há descrição de leucocitose.

Interações. A absorção no trato gastrintestinal é diminuída pela ingestão concomitante de antiácidos, como hidróxido de alumínio e de magnésio, e por sais de zinco e de ferro. Suplementações orais de cálcio em altas doses e uso de sucralfato têm o mesmo efeito.

Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação. Não recomendada na lactação.

Pefloxacina

Nome comercial. Peflacin®.

Apresentações. Cpr com 400 mg; amp com 400 mg de 5 mL.

Espectro. A maioria das *Enterobacteriaceae* é sensível, assim como outros Gram-negativos, entre eles *Haemophilus* sp., *Shigella* sp., *Salmonella* sp., *Brucella* sp., *Neisseria* sp., *Moraxella* sp., *Campylobacter* sp., *Vibrio* sp. e *Aeromonas* sp. Ativa contra *Pseudomonas aeruginosa*, mas outras *Pseudomonas* são menos sensíveis; inferior ao ciprofloxacino contra Gram-negativos em geral; *Staphylococcus aureus* sensíveis à oxacilina e *Staphylococcus* coagulase-negativos geralmente são sensíveis. Pouco ativa contra *Streptococcus pneumoniae* e *Enterococcus faecalis*. Pouca ou nenhuma atividade contra anaeróbios. Ativa contra *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis, Chlamydia trachomatis* e *Gardnerella vaginalis*. Pode ser usada contra *Legionella* sp.
Usos. Empregada em infecções graves, com os mesmos usos das outras quinolonas.
Contraindicações. Hipersensibilidade aos componentes da fórmula. Em animais de laboratório, as quinolonas causaram erosões das cartilagens de crescimento, mas esse efeito nunca foi relatado em seres humanos. Assim, as quinolonas podem ser usadas em pediatria se não houver opção adequada e se os benefícios forem indiscutíveis.

Posologia

- A dose pediátrica recomendada é de 20-40 mg/kg/dia, de 12/12 h, não ultrapassando as doses de adultos.
- Adultos: 400 mg, VO ou EV, de 12/12 h.

Modo de administração. Os comprimidos devem ser administrados em horários distantes das refeições. Não administrar pelas vias IM ou EV direta. As soluções para infusão devem ser obtidas por diluição do conteúdo das ampolas em soro glicosado, observando-se uma concentração final de 1,6 mg/mL. Infundir em 60 min.
Incompatibilidades. Cloreto de sódio e demais soluções que contenham íons cloro.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Meia-vida:* 8-13 h.

Ajuste para função hepática e renal. Sem informação na IH. Não requer ajuste na IR.
Reposição na diálise. Não é removida por hemodiálise ou por diálise peritoneal.
Efeitos adversos. Dispepsia, náuseas, vômitos, elevação das transaminases, dor abdominal e diarreia. A enterocolite por *Clostridium difficile* é rara. Reações de hipersensibilidade, como exantema cutâneo, prurido, febre, fotossensibilidade, urticária e anafilaxia. Lesões de cartilagem em animais de laboratório; artralgia e artrite reversíveis em crianças. Podem ocorrer eosinofilia e leucopenia, que desaparecem com a suspensão da droga. Também há descrição de leucocitose.
Interações. A absorção no trato gastrintestinal é diminuída pela ingestão concomitante de antiácidos, como hidróxido de alumínio e magnésio, e por sais de zinco e de ferro. Suplementações orais de cálcio em altas doses e de sucralfato têm o mesmo efeito. Pode causar aumento dos níveis séricos de teofilina, cafeína e varfarina por redução do metabolismo.
Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação. Evitar o uso na lactação.

Comentário

- Se ocorrer artralgia ou artrite, a droga deve ser suspensa.

TETRACICLINAS

É um grupo de antibióticos de amplo espectro de ação, composto por doxiciclina, limeciclina, minociclina, oxitetraciclina e tetraciclina.

As tetraciclinas agem contra estreptococos, hemófilos, micoplasmas, clamídias, *Ureaplasma*, *Moraxella*, *Legionella*, *Brucella*, *Bartonella*,

Yersinia, *Campylobacter*, vibriões, espiroquetas, riquétsias, *Nocardia*, *Actinomyces*, *Helicobacter pylori*, *Ehrlichia*, *Mycobacterium marinum*, *Mycobacterium fortuitum* e *Plasmodium falciparum*. A minociclina é muito ativa contra estafilococos, incluindo cepas resistentes à oxacilina, e a doxiciclina é especialmente ativa contra pneumococos.

As tetraciclinas podem se depositar nos ossos e dentes em desenvolvimento, causando hipoplasia do esmalte e manchas marrons nos dentes; estão contraindicadas para pacientes com até 8 anos de idade. Podem ocorrer reações de fotossensibilidade, de modo que os pacientes devem evitar exposição ao sol ou devem usar filtros solares com fator de proteção 15 ou mais.

Doxiciclina

Genérico. Cloridrato de doxiciclina, Doxiciclina.
Apresentação. Drg de 100 mg.
Farmácia popular. Doxiciclina.
Apresentação. Cpr de 100 mg.
Nome comercial. Doxiclin®, Doxilegrand®, Vibramicina®.
Apresentação. Drg de 100 mg.
Espectro. Ativa contra *Chlamydia* sp., *Neisseria gonorrhoeae*, *Mycoplasma pneumoniae* e *Brucella* sp. Também efetiva contra *Rickettsia* sp., *Francisella tularensis*, *Vibrio cholerae* e diversos espiroquetas, incluindo *Borrelia burgdorferi*. Ativa contra *Mycobacterium marinum*. Opção para tratamento de infecções por *Legionella* sp. Boa atividade contra germes anaeróbios, incluindo *Bacteroides fragilis*. Ativa também contra *Campylobacter* sp., *Pasteurella multocida*, *Actinomyces israelli*, *Yersinia pestis* e *Ureaplasma urealyticum*. Boa atividade contra cocos Gram-positivos, incluindo pneumococos e estafilococos.
Usos. Tratamento de doenças sexualmente transmissíveis, como uretrites, endocervicites, doença inflamatória pélvica e infecções por *Chlamydia* sp., como linfogranuloma venéreo, psitacose, tracoma, conjuntivite de inclusão e pneumonite. As tetraciclinas e os macrolídeos são as drogas de escolha no tratamento de infecções pelo *Mycoplasma pneumoniae*. Em combinação com um aminoglicosídeo, é o tratamento mais efetivo contra a brucelose. As tetraciclinas também são as drogas de escolha para o tratamento das riquetsioses. Pode ser alternada com a ampicilina ou com outro antibiótico de amplo espectro para tratamento supressivo intermitente em pacientes com infecções broncopulmonares crônicas. Usada no tratamento da doença de Lyme, sem envolvimento do sistema nervoso central. Actinomicose e infecções por *Vibrio* sp., *Yersinia* sp., *Campylobacter* sp. *e Pasteurella multocida* respondem bem. Utilizada na profilaxia da infecção por *Escherichia coli* enterotoxigênica e da malária por *Plasmodium falciparum*. Não deve ser empregada primariamente nas infecções por anaeróbios, assim como não deve ser usada para tratar infecções por *Streptococcus* β-hemolíticos do grupo A, devido à existência de cepas resistentes.
Contraindicações. IH grave, gestação, crianças até 8 anos de idade (causa retardo do crescimento ósseo e descoloração dos dentes).

Posologia

- *Adultos*: 200 mg, como dose inicial; após, 100 mg, divididos de 12/12 h ou em dose única diária.
- Crianças maiores de 8 anos: 2-4 mg/kg, divididos de 12/12 ou de 24/24 h.

Modo de administração. VO. Sua absorção é diminuída pela ingestão simultânea com alimentos lácteos, hidróxido de alumínio, cálcio, sais de magnésio e ferro. A ingestão de outros alimentos não altera a absorção.
Estabilidade. As tetraciclinas tornam-se produtos tóxicos quando vence o prazo

de validade ou se expostas à luz, ao calor ou à umidade.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção:* quase completa. Reduzida em 20% com alimentos ou leite.
- *Pico plasmático:* 1,5-4 h.
- *Biotransformação:* parcialmente inativado no TGI pela formação de quelato.
- *Ligação a proteínas plasmáticas:* 90%.
- *Meia-vida:* 12-15 h; 18-25 h na doença renal terminal.
- *Eliminação:* urina (23%) e fezes (30%).

Ajuste para função hepática e renal. Usar com cautela na disfunção hepática leve a moderada; uso contraindicado na disfunção grave. Não requer ajuste na disfunção renal.
Reposição na diálise. Não necessita de suplementação ou de ajuste de dose.
Efeitos adversos. Podem ocorrer náuseas, vômitos, úlceras e pancreatite. Causa descoloração do esmalte dos dentes, que apresentam cor cinza ou marrom, e retardo do desenvolvimento ósseo nos fetos e nas crianças com menos de 8 anos. Pode haver superinfecção por *Candida* sp., bem como diarreia por alteração da microbiota intestinal. Raramente, é causa de colite pseudomembranosa. Pode haver leucocitose, presença de linfócitos atípicos, de granulações tóxicas e de púrpura trombocitopênica. Hipersensibilidade é rara. Causa fotossensibilidade, com queimadura excessiva se houver exposição ao sol. Onicólise e pigmentação das unhas.
Interações. Aumenta os efeitos dos cumarínicos. Tem a meia-vida diminuída pelo uso de fenitoína, de carbamazepina e de barbitúricos.
Gestação e lactação. Categoria de risco D na gestação. Pode haver hepatotoxicidade na gestação. Há retardo do desenvolvimento ósseo do feto. Na lactação, é provavelmente segura se o tempo de uso for curto.

Comentários

- É a mais segura das tetraciclinas na IR.
- As tetraciclinas vencidas ou deterioradas podem causar náuseas, vômitos, poliúria, polidipsia, proteinúria, glicosúria, grande aminoacidúria (forma de síndrome de Fanconi) e lesões de pele na face, tipo lúpus eritematoso sistêmico.
- É a tetraciclina de melhor tolerabilidade geral, principalmente pelo trato gastrintestinal.

Limeciclina

Nome comercial. Tetralysal®.
Apresentações. Cps de 150 e 300 mg.
Espectro. Amplo espectro de ação, semelhante ao da doxiciclina.
Usos. Tratamento da acne vulgar e da rosácea.
Contraindicações. Gestação, lactação, crianças até 8 anos de idade (causa retardo do crescimento ósseo e descoloração dos dentes).

Posologia

- *Adolescentes e adultos, tratamento da acne vulgar e da rosácea*: 300 mg, 1x/dia, ou 150 mg, 2x/dia, por 10-15 dias. Depois, 150 mg/dia, por, em média, 22 semanas.

Modo de administração. VO. Evitar administração concomitante (dentro de 2 h) com sais de ferro ou com antiácidos. Alimentos e leite não interferem na absorção da limeciclina.
Estabilidade. As tetraciclinas formam produtos tóxicos quando vencido o prazo de validade ou se expostas à luz, ao calor ou à umidade. Manter em temperatura ambiente (15-30°C).
Ajuste para função renal e hepática. Informações não disponíveis.
Efeitos adversos. Podem ocorrer náuseas, vômitos, úlceras e pancreatite. Causa

descoloração do esmalte dos dentes, que apresentam cor cinza ou marrom, e retardo do desenvolvimento ósseo nos fetos e nas crianças com menos de 8 anos. Pode haver superinfecção por *Candida* sp., bem como diarreia por alteração da microbiota intestinal. Pode haver leucocitose, presença de linfócitos atípicos, de granulações tóxicas e de púrpura trombocitopênica. Anemia hemolítica, neutropenia, trombocitopenia, eosinofilia e outras anormalidades hematológicas podem ocorrer. Hipersensibilidade é rara. Pode causar fotossensibilidade, com queimadura excessiva se houver exposição ao sol. Onicólise e pigmentação das unhas.

Interações. O uso em conjunto com retinoides orais pode causar hipertensão intracraniana. Preparações de ferro e antiácidos reduzem a absorção.

Gestação e lactação. Contraindicada em ambas as situações.

Comentários

- Embora tenha o mesmo potencial de uso da doxiciclina e da minociclina, seu uso está restrito ao tratamento da acne e da rosácea.

Minociclina

Genérico. Cloridrato de minociclina.

Apresentação. Cpr com 100 mg.

Nome comercial. Minoderm®.

Apresentação. Cpr com 100 mg.

Espectro. Ativa contra *Chlamydia* sp., *Mycoplasma pneumoniae* e *Brucella* sp. Também efetiva contra *Francisella tularensis*, *Vibrio cholerae*, *Campylobacter* sp., *Ureaplasma* sp. e diversos espiroquetas, incluindo a *Borrelia burgdorferi*. *Helicobacter pylori* também é sensível. As tetraciclinas são drogas de escolha no tratamento das riquetsioses. Ativa contra *Mycobacterium marinum*. Pode ser usada em infecções por *Nocardia* sp. e por *Actinomyces* sp. Eficaz para erradicar meningococos da faringe de portadores. É ativa contra *Stenotrophomonas maltophilia*, sendo opção de tratamento eficaz contra esse patógeno. Ativa contra *Acinetobacter* sp., inclusive cepas multirresistentes. Embora seja ativa *in vitro* contra cocos Gram-positivos aeróbios, não deve ser usada para tratar infecções por *Streptococcus* β-hemolíticos do grupo A e *Streptococcus pneumoniae* devido à existência de cepas resistentes. Excelente atividade antiestafilocócica.

Usos. No tratamento de doenças sexualmente transmissíveis, como uretrites, endocervicites, doença inflamatória pélvica e infecções por *Chlamydia* sp. As tetraciclinas e os macrolídeos são as drogas de escolha no tratamento da infecção por *Mycoplasma pneumoniae* e no tratamento das riquetsioses. Em combinação com um aminoglicosídeo, é tratamento efetivo contra a brucelose. Pode ser alternada com a ampicilina ou com outro antibiótico de amplo espectro para tratamento supressivo intermitente em pacientes com infecções broncopulmonares crônicas, mas a doxiciclina é preferida pela melhor tolerabilidade. Usada no tratamento da doença de Lyme, quando não há envolvimento do sistema nervoso central. Infecções intestinais por *Vibrio* sp. e *Campylobacter* sp. e infecções de pele e de tecidos moles por *Pasteurella multocida* respondem bem ao tratamento. É a tetraciclina mais ativa contra *Staphylococcus* sp., podendo ser utilizada em infecções inclusive por cepas resistentes à oxacilina.

Contraindicações. Gestação, crianças até 8 anos de idade (causa retardo do crescimento ósseo e descoloração dos dentes).

Posologia

- *Adultos*: 200 mg, como dose inicial, e, após, 100 mg, de 12/12 h.
- Crianças maiores de 8 anos: 4 mg/kg, como dose inicial, e, após, 2 mg/kg, de 12/12 h.

Modo de administração. VO. Pode ser administrada com alimento ou com leite.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção:* é adequada a partir do TGI.
- *Ligação a proteínas plasmáticas:* 70-75%.
- *Meia-vida:* 16 h (11-23 h).
- *Eliminação:* urina.

Ajuste para função hepática e renal. Usar com cautela em pacientes com disfunção hepática. Na disfunção renal, considerar a redução da dose ou o aumento dos intervalos.

Reposição na diálise. Não requer suplementação ou ajuste de dose.

Efeitos adversos. Vertigens, desequilíbrio e zumbido, náuseas, vômitos, úlceras e pancreatite. Causa descoloração do esmalte dos dentes, que apresentam cor cinza ou marrom, e retardo do desenvolvimento ósseo nos fetos e nas crianças. Pode haver superinfecção por *Candida* sp., bem como diarreia por alteração da microbiota intestinal. Raramente, é causa de colite pseudomembranosa. Pode haver leucocitose, presença de linfócitos atípicos, de granulações tóxicas e de púrpura trombocitopênica. Hipersensibilidade é rara. Causa fotossensibilidade, com queimadura excessiva se houver exposição ao sol. Onicólise e pigmentação das unhas.

Interações. Sua absorção é diminuída pela ingestão simultânea de hidróxido de alumínio, sais de magnésio e ferro.

Gestação e lactação. Categoria de risco D na gestação. Pode haver hepatotoxicidade na gestação. Há retardo do desenvolvimento ósseo do feto. Provavelmente é segura na amamentação, se o tempo de uso for curto.

Comentários

- Necessita de redução de dose na disfunção hepática grave.
- Tetraciclinas vencidas ou deterioradas podem causar náuseas, vômitos, poliúria, polidipsia, proteinúria, glicosúria e grande aminoacidúria (forma de síndrome de Fanconi) e lesões de pele na face, tipo lúpus eritematoso sistêmico.

Oxitetraciclina

Nome comercial. Terramicina®.

Apresentações. Cps com 500 mg; amp de 100 mg para uso IM.

Espectro. Ativa contra *Chlamydia* sp., *Neisseria gonorrhoeae*, *Mycoplasma pneumoniae* e *Brucella* sp. Também efetiva contra *Rickettsia* sp., *Francisella tularensis*, *Vibrio cholerae* e *Borrelia burgdorferi* (mas a doxiciclina é a tetraciclina de escolha nessa situação). Ativa contra *Mycobacterium marinum*. *Campylobacter* sp., *Yersinia* sp., *Pasteurella multocida*, *Actinomyces* sp. e *Ureaplasma urealyticum* são geralmente sensíveis às tetraciclinas.

Usos. Tratamento de doenças sexualmente transmissíveis, como uretrites, endocervicites, doença inflamatória pélvica e infecções por *Chlamydia* sp. As tetraciclinas e os macrolídeos são as drogas de escolha no tratamento de infecção por *Mycoplasma pneumoniae*. Em combinação com um aminoglicosídeo, é tratamento efetivo contra a brucelose. Pode ser alternada com ampicilina ou com outro antibiótico de amplo espectro para tratamento supressivo intermitente em pacientes com infecções broncopulmonares crônicas, mas a doxiciclina é preferida pelo esquema posológico e pela tolerabilidade. Tratamento da doença de Lyme, quando não há envolvimento do sistema nervoso central. As tetraciclinas também são adequadas para o tratamento das infecções por *Vibrio* sp., *Campylobacter* sp., *P. multocida*, *Actinomyces* sp. e *Ureaplasma urealyticum*. Não deve ser usada para tratar infecções por *Staphylococcus* sp., *Streptococcus* do grupo A e pneumococos, devido à existência de cepas resistentes.

Contraindicações. Gestação, crianças até 8 anos de idade (causa retardo do crescimento ósseo e descoloração dos dentes).

Posologia

- Crianças maiores de 8 anos: 25-50 mg/kg, VO, divididos de 6/6 h, e 12-25 mg/kg, IM, de 8/8 ou de 12/12 h.
- *Adultos*: 1-2 g/dia, VO ou IM, divididos de 6/6 ou de 12/12 h; 200-500 mg, IM, dose diária, conforme gravidade, divididos de 6/6 ou de 12/12 h.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção:* oral: é pequena.
- *Biotransformação:* metabolismo hepático em pequenas quantidades.
- *Meia-vida:* 8,5-9,6 h, prolongado na IR.
- *Eliminação:* urina e fezes.

Ajuste para função hepática e renal. Sem informação na IH. Na disfunção renal, ajustar conforme a seguir:

DCE (mL/min)	> 50	10-50	< 10
Intervalo (h)	8-12	12-24	Evitar

Reposição na diálise (adultos). Dose após hemodiálise. Em pacientes em CAPD, não há necessidade de ajuste.

Efeitos adversos. Náuseas, vômitos, úlceras e pancreatite. Causa descoloração do esmalte dos dentes, que apresentam cor cinza ou marrom, e retardo do desenvolvimento ósseo nos fetos e nas crianças. Pode haver superinfecção por *Candida* sp., bem como diarreia por alteração da microbiota intestinal. Raramente, é causa de colite pseudomembranosa. Pode haver leucocitose, presença de linfócitos atípicos, de granulações tóxicas e de púrpura trombocitopênica. Hipersensibilidade é rara. Causa fotossensibilidade, com queimadura excessiva se houver exposição ao sol. Onicólise e pigmentação das unhas.

Interações. A absorção é diminuída pela ingestão simultânea de alimentos lácteos, hidróxido de alumínio, cálcio, sais de magnésio e ferro.

Gestação e lactação. Categoria de risco D na gestação. Pode haver hepatotoxicidade na gestação. Há retardo do desenvolvimento ósseo no feto. Evitar na lactação.

Comentários

- Necessita de redução de dose na disfunção hepática grave.
- Sem utilidade em infecção urinária, se DCE < 20 mL/min.
- As tetraciclinas vencidas ou deterioradas podem causar náuseas, vômitos, poliúria, polidipsia, proteinúria, glicosúria e grande aminoacidúria (forma de síndrome de Fanconi) e lesões de pele na face, tipo lúpus eritematoso sistêmico.

Tetraciclina (Cloridrato e fosfato de tetraciclina)

Genérico. Cloridrato de tetraciclina.

Apresentações. Cps com 500 mg.

Nomes comerciais. Ambra-sinto T®, Combitrex®, Multigram®, Parenzyme tetraciclina®, Tetracina®, Tetraclin®, Tetramed®, Tetraxil®, Tetrex®.

Apresentações. Cps com 250 e 500 mg; susp com 125 mg/5 mL de 30 ou 60 mL.

Espectro. Ativa contra *Chlamydia* sp., *Neisseria gonorrhoeae, Mycoplasma pneumoniae, Ureaplasma urealyticum, Campylobacter* sp., *Yersinia* sp., *Pasteurella multocida, Actinomyces* sp. e *Brucella* sp. Também efetiva contra *Rickettsia* sp., *Francisella tularensis*, *Vibrio cholerae* e *Borrelia burgdorferi*. Não deve ser usada para tratar infecções causadas por estafilococos, estreptococos do grupo A e pneumococos, devido à existência de cepas resistentes. Ativa contra *Mycobacterium marinum*.

Usos. Tratamento de doenças sexualmente transmissíveis, como uretrites, endocervicites, doença inflamatória pélvica e infecções por *Chlamydia* sp. As tetraciclinas, como os macrolídeos, são as drogas de escolha no tratamento da infecção por *Mycoplasma pneumoniae*. Em combinação com um aminoglicosídeo, é tratamento efetivo contra a brucelose. Pode ser alternada com

ampicilina ou outro antibiótico de amplo espectro para tratamento supressivo intermitente em pacientes com infecções broncopulmonares crônicas, mas a doxiciclina é preferida pelo esquema posológico e pela melhor tolerabilidade. Tratamento da doença de Lyme sem envolvimento do sistema nervoso central. As tetraciclinas são adequadas para o tratamento das riquetsioses e das infecções por *Actinomyces* sp., *Campylobacter* sp., *Pasteurella multocida*, *Vibrio* sp. e *Ureaplasma* sp.

Contraindicações. Gestação, crianças até 8 anos de idade (causa retardo do crescimento ósseo e descoloração dos dentes).

Posologia

- *Adultos*: 250-500 mg, de 6/6 h.
- Crianças maiores de 8 anos: doses de 25-50 mg/kg, divididos de 6/6 ou de 12/12 h.

Modo de administração. VO. Deve ser administrada 2 h antes ou após as refeições. Evitar o uso concomitante de antiácidos; produtos com ferro, cálcio ou leite podem diminuir a absorção.

Estabilidade. As tetraciclinas formam produtos tóxicos quando vencido o prazo de validade ou se expostas à luz, ao calor ou à umidade.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção:* oral: 75%.
- *Pico plasmático:* oral: 2-4 h.
- *Ligação a proteínas plasmáticas:* ~65%.
- *Meia-vida:* 8-11 h; 57-108 h na doença renal terminal.
- *Eliminação:* urina (60% como droga inalterada) e fezes (como forma ativa).

Ajuste para função hepática e renal. Evitar o uso na disfunção hepática. Na disfunção renal, ajustar conforme a seguir:

DCE (mL/min)	> 50	10-50	< 10
Intervalo (h)	6-8	12-24	24

Reposição na diálise. Não requer dose suplementar.

Efeitos adversos. Náuseas, vômitos, úlceras, pancreatite, descoloração do esmalte dos dentes, que apresentam cor cinza ou marrom, e retardo do desenvolvimento ósseo nos fetos e nas crianças. Pode haver superinfecção por *Candida* sp., bem como diarreia por alteração da microbiota intestinal. Raramente, é causa de colite pseudomembranosa. Pode haver leucocitose, presença de linfócitos atípicos, de granulações tóxicas e de púrpura trombocitopênica. Hipersensibilidade é rara. Causa fotossensibilidade, com queimadura excessiva se houver exposição ao sol. Onicólise e pigmentação das unhas.

Interações. Tem a meia-vida diminuída pelo uso de fenitoína e de barbitúricos. Sua absorção é diminuída pela ingestão simultânea de hidróxido de alumínio, cálcio, sais de magnésio e ferro.

Gestação e lactação. Categoria de risco D na gestação. Pode haver hepatotoxicidade na gestação. Há retardo do desenvolvimento ósseo no feto. Evitar na lactação.

Comentários

- Necessita de redução de dose na disfunção hepática grave.
- Tetraciclinas vencidas ou deterioradas podem causar náuseas, vômitos, poliúria, polidipsia, proteinúria, glicosúria e grande aminoacidúria (forma de síndrome de Fanconi) e lesões de pele na face, tipo lúpus eritematoso sistêmico.

ANFENICÓIS

O cloranfenicol e o tianfenicol são antibióticos de amplo espectro de ação, de baixo custo e de excelente biodisponibilidade oral.

Penetram bem na maioria dos tecidos, inclusive no sistema nervoso central,

e atuam contra pneumococos, enterococos, estreptococos em geral, muitos estafilococos, *Shigella*, *Salmonella*, hemófilos, neisserias, micoplasmas, clamídias e *Legionella*. Também agem contra *Listeria*, leptospiras, riquétsias, bacilo diftérico, *Bartonella*, treponemas e *Campylobacter*. Enterobactérias como *Escherichia coli, Proteus, Citrobacter e Klebsiella* frequentemente são sensíveis, mas *Serratia* é geralmente resistente. Apresentam excelente atividade anaerobicida. *Pseudomonas,* em geral, são resistentes.

Tanto o cloranfenicol como o tianfenicol podem causar anemia, trombocitopenia e leucopenia relacionadas à dose e à duração do tratamento. Aplasia medular pode ocorrer em 1 de cada 25 mil a 45 mil pacientes tratados com cloranfenicol, não tendo relação com dose e tempo de tratamento. O risco varia com a via de administração, sendo maior com a via oral do que com a parenteral; o menor risco ocorre com a administração em gotas oculares. O tianfenicol não foi relacionado à ocorrência de aplasia medular.

Em recém-nascidos, especialmente prematuros, o cloranfenicol pode causar um quadro chamado de síndrome do bebê cinzento, caracterizado por colapso cardiovascular, acidose, hipotermia, vômitos, distensão abdominal e morte devido à baixa capacidade de metabolizar e excretar a droga; se o cloranfenicol for absolutamente necessário nesse tipo de paciente, a dose deve ser reduzida.

Cloranfenicol

Nomes comerciais. Amplobiotic®, Arifenicol®, Quemicetina®, Vixmicina®.

Apresentações. Cps com 500 mg; fr-amp com 1 g em 5 mL.

Espectro. Gram-positivos, como *Streptococcus* sp. e *Staphylococcus* sensíveis à oxacilina. Boa atividade contra Gram-negativos, incluindo *Neisseria* sp., *Haemophilus* sp., *Escherichia coli, Shigella* sp., *Salmonella* sp. *e Yersinia* sp. Muito boa atividade contra anaeróbios (incluindo *Bacteroides fragilis*), *Rickettsia* sp., *Mycoplasma* sp. e *Chlamydia* sp. Não é ativo contra várias cepas de *Klebsiella* sp., *Enterobacter* sp., *Serratia* sp., *Proteus* sp., *Pseudomonas* sp. e *Acinetobacter* sp. Sem atividade adequada contra *Enterococcus* sp.

Usos. Infecções por *Salmonella typhi* (febre tifoide) e *Rickettsia* sp. Otites, rinossinusites e pneumonias refratárias a outros tratamentos. Pode ainda ser usado no tratamento de meningites.

Contraindicações. Hipersensibilidade aos componentes da fórmula. Evitar o uso em recém-nascidos.

Posologia

- *Crianças e adultos*: 12,5-25 mg/kg/dose, de 6/6 h; dose máxima de 4,8 g/dia.

Modo de administração. VO ou EV. Quando usado por VO, deve ser com água e de estômago vazio. Não administrar por via IM. A administração por via EV direta pode ser feita diluindo-se o pó liofilizado em água destilada, utilizando-se 2,5 mL para cada 250 mg de cloranfenicol. A solução para infusão EV pode ser obtida por meio da diluição da solução inicial em soros fisiológico, glicosado, glicofisiológico ou solução de Ringer, com ou sem lactato. A concentração final não deve ultrapassar 20 mg/mL, e a infusão deve ser feita por um período de 15-30 min.

Estabilidade. A solução reconstituída é estável por até 30 dias à temperatura ambiente, e, após a diluição, a estabilidade se mantém por 24 h na mesma temperatura.

Incompatibilidades. Ácido ascórbico, eritromicina e vitaminas do complexo B.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Biotransformação:* metabolismo hepático (90%), formando metabólitos inativos.

- *Ligação a proteínas plasmáticas:* 60%.
- *Meia-vida:* 1,6-3,3 h; 3-7 h na doença renal terminal.
- *Eliminação:* urina (5-15%).

Ajuste para função hepática e renal. Evitar o uso na insuficiência hepática. Não necessita ajuste na disfunção renal.
Reposição na diálise. Não necessita.
Efeitos adversos. Aplasia de medula pode ocorrer durante ou após o tratamento e independe da via de administração; depressão medular reversível (leucopenia e/ou anemia e/ou trombocitopenia) relacionada a níveis séricos elevados. Síndrome cinzenta (distensão abdominal, cianose e colapso vasomotor) ocorre em prematuros e em recém-nascidos e está relacionada a níveis séricos altos. Reações de hipersensibilidade (eritema, febre e anafilaxia). Náuseas, vômitos, diarreia, glossite, estomatite, irritação peritoneal. Neurite óptica, cefaleia, neurite periférica, depressão, oftalmoplegia, confusão mental e diátese hemorrágica pode ocorrer após uso prolongado (diminuição da produção de fatores de coagulação dependentes da vitamina K).
Interações. Os hipoglicemiantes orais, a ciclofosfamida e os cumarínicos têm suas meias-vidas prolongadas. A rifampicina e o fenobarbital diminuem a concentração plasmática de cloranfenicol. A fenitoína tem sua meia-vida aumentada e diminui a concentração plasmática do cloranfenicol. Causa retardo na recuperação de anemias causadas por deficiência de ferro, folato e vitamina B_{12}. O acetaminofeno diminui a atividade do cloranfenicol. A cimetidina tem efeito sinérgico na indução de aplasia.
Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação. Existem riscos para o recém-nascido se utilizado próximo ao termo, mas é possível usá-lo se houver indicação. É secretado no leite materno, não recomendado na lactação.

Comentários

- Boa penetração no líquido cerebrospinal e em outros tecidos.
- Apresenta antagonismo *in vitro* contra β-lactâmicos e aminoglicosídeos (significado clínico duvidoso); excelente absorção VO.

Tianfenicol

Nome comercial. Glitisol®.
Apresentações. Cps com 500 mg; pó granulado de 8 g.
Espectro. Gram-positivos, tais como *Streptococcus* sp., *Staphylococcus* sensíveis à oxacilina. Boa atividade contra alguns Gram-negativos, incluindo *Neisseria* sp., *Haemophilus* sp., *Escherichia coli, Shigella* sp., *Salmonella* sp. e *Yersinia* sp. Ativo contra anaeróbios (incluindo *Bacteroides fragilis)*, *Rickettsia* sp., *Mycoplasma* sp. e *Chlamydia* sp. Não é ativo contra *Enterococcus* sp.
Usos. Infecções ginecológicas, respiratórias e infecções causadas por anaeróbios.
Contraindicação. Hipersensibilidade aos componentes da fórmula.

Posologia

- *Crianças:* 50 mg/kg/dia, em três administrações.
- *Adultos*: 500 mg, VO, de 8/8 h, ou 1 g, a cada 12 h.
- *Na gonorreia*: um envelope, em dose única.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Pico plasmático:* 2 h.
- *Biotransformação:* mínimo metabolismo hepático.
- *Ligação a proteínas plasmáticas:* 10%.
- *Meia-vida:* 2-3 h; prolongada na IR.
- *Eliminação:* urina (70% na forma de droga inalterada) e fezes.

Ajuste para função hepática e renal. Dados não disponíveis.

Efeitos adversos. Depressão medular reversível (leucopenia, anemia e trombocitopenia); reações de hipersensibilidade (eritema, febre e anafilaxia); náuseas, vômitos, diarreia, cefaleia e confusão mental.
Interações. Dado não disponível na literatura consultada.
Gestação e lactação. Dado não disponível na literatura consultada.

Comentários

- Não possui boa penetração no líquido cerebrospinal.
- Alcança concentrações séricas mais baixas, porém tem meia-vida mais longa do que o cloranfenicol.
- É excretado pela bile na forma ativa.
- Diferentemente do cloranfenicol, não causa aplasia de medula.

SULFONAMIDAS

Os primeiros antibióticos sistêmicos a terem uso clínico eficaz em infecções bacterianas foram as sulfas. O uso indiscriminado desses agentes gerou progressiva resistência microbiana. Isso, junto com o surgimento de novas classes, restringiu o uso das sulfas a infecções urinárias não complicadas. A sua associação a outras drogas tem efeito sinérgico, além de aumentar o espectro de ação.

As sulfas atuam sobre o metabolismo do ácido fólico bacteriano, interrompendo a formação de DNA. Exercem sua ação bacteriostática sobre Gram-positivos e negativos. Há várias espécies primariamente resistentes, como *Enterococcus faecalis* e *Pseudomonas aeruginosa*.

A escolha entre as diferentes sulfas depende das propriedades fármacocinéticas. A sulfadiazina apresenta absorção e excreção rápidas; o sulfametoxazol intermediária, e a sulfadoxina tem absorção rápida e excreção lenta.

Sulfadiazina

Genérico. Sulfadiazina.
Apresentação. Cpr de 500 mg.
Espectro. Ativa contra *Haemophilus ducreyi*, *Nocardia* sp., *Actinomyces* sp., *Calymmatobacterium granulomatis* e *Toxoplasma gondii*.
Usos. Nocardiose e toxoplasmose.
Contraindicações. Gestação a termo, lactação, porfiria.

Posologia

- Em crianças prematuras, pode deslocar a bilirrubina da albumina plasmática.
- *Toxoplasmose congênita*: 100 mg/kg/dia, a cada 12 h, associados à pirimetamina, 1 mg/kg/dia, e ácido folínico, 5 mg, a cada três dias, nos primeiros seis meses; depois, reduzir a pirimetamina para 1 mg/kg, 3x/semana, e passar o ácido folínico para 10 mg, 3x/semana, por mais seis meses.
- *Toxoplasmose em crianças*: 120-200 mg/kg/dia, em quatro administrações, mais pirimetamina, 2 mg/kg/dia, a cada 12 h, nos primeiros três dias; depois, 1 mg/kg/dia (máximo 25 mg/dia) com suplementação de ácido folínico, 5-10 mg, a cada três dias, mantendo até 1-2 semanas após a resolução dos sintomas.
- *Adultos*: 2-8 g/dia, de 6/6 h, mais pirimetamina, 25 mg/dia, e ácido folínico, 5-10 mg, 3x/semana. Para o tratamento supressivo da toxoplasmose, usar 1 g, de 12/12 h.

Modo de administração. VO. A administração deve ser feita 1 h antes ou 2 h após as refeições ou de estômago vazio.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção:* é adequada a partir do TGI.

- *Pico plasmático:* 3-6 h.
- *Biotransformação:* via N-acetilação.
- *Meia-vida:* 10 h.
- *Eliminação:* urina (43-60% como droga inalterada, 15-40% como metabólitos).

Ajuste para função hepática e renal. Usar com cautela nessas duas situações clínicas.
Efeitos adversos. Pode haver cristalúria em pacientes desidratados, anemia hemolítica (fenômeno de sensibilização, deficiência de G6PD), agranulocitose (reversível na maioria dos casos) e anemia aplástica (muito rara, e, provavelmente, pelo efeito direto sobre a medula). Hipersensibilidade, como eritema multiforme, urticária, febre, síndrome de Stevens-Johnson, síndrome de Behçet, fotossensibilidade, reações penfigoides e purpúricas, exantemas petequiais, morbiliformes e escarlatiformes. Necrose focal ou difusa do fígado, que pode evoluir para atrofia amarela e morte. Pode haver anorexia, náuseas e vômitos, de provável origem central.
Interações. Ação sinérgica com a trimetoprima. As sulfonamidas potencializam a ação de anticoagulantes orais, sulfonilureias e hidantoína. Tem sua ação antibacteriana inibida pela presença de sangue, pus e produtos de destruição tecidual.
Gestação e lactação. Categoria de risco B na gestação de 1º e 2º trimestres. Não usar em gestantes próximo ao termo (categoria de risco D). As sulfonamidas atravessam a barreira placentária e alcançam a circulação fetal, atingindo concentrações suficientes para causar efeitos antibacterianos e tóxicos no feto, podendo levar à hemólise, se houver deficiência de G6PD, e a kernicterus. Atinge, no leite materno, nível correspondente a 50% do sérico, sendo contraindicada na lactação.

Comentários

- Penetra bem na pleura e nos líquidos sinovial, peritoneal e ocular, com 50-80% da concentração plasmática.
- Atinge altos níveis no líquido cerebrospinal.
- Ingerir bastante água ou usar bicarbonato para diminuir o risco de cristalúria.

Sulfadoxina + pirimetamina

Nome comercial. Fansidar®.
Apresentações. Cpr de 500 mg de sulfadoxina + 25 mg de pirimetamina; amp com 500 mg de sulfadoxina + 25 mg de pirimetamina de 2,5 mL.
Espectro. Ativa contra *Plasmodium falciparum* e *Pneumocystis carinii*.
Usos. Tratamento e profilaxia da malária causada por cepas cloroquina-resistentes do *Plasmodium faciparum*.
Contraindicações. Porfiria, anemia megaloblástica, crianças com menos de 2 meses, gestação a termo. O uso profilático é contraindicado na IH, IR e discrasias sanguíneas.

Posologia

- Em crianças prematuras, pode deslocar a bilirrubina da albumina plasmática.
- *Malária aguda*: administrar uma dose única, ao final do tratamento com quinino.
- *Crianças entre 2-11 meses*: 1/4 comprimido.
- 1-3 anos: 1/2 comprimido.
- 4-8 anos: 1 comprimido.
- 9-14 anos: 2 comprimidos.
- adultos: 3 comprimidos.
- *Profilaxia*: administrar, no início de doença febril em áreas onde há *P. falciparum* resistente à cloroquina, as mesmas doses descritas para tratamento.

Estabilidade. Proteger da luz.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção:* é adequada a partir do TGI.
- *Pico plasmático:* 2-8 h.

- *Biotransformação:* metabolismo hepático para a pirimetamina. A sulfadoxina não sofre nenhuma biotransformação.
- *Meia-vida:* 80-95 h para a pirimetamina; 5-8 dias para a sulfadoxina.
- *Eliminação:* urina (como droga inalterada e diversos metabólitos).

Ajuste para função hepática e renal. Uso contraindicado na disfunção hepática e renal.

Efeitos adversos. Pode haver cristalúria em pacientes desidratados e anemia aplástica (muito rara, e, provavelmente, por efeito direto sobre a medula). Eritema multiforme, urticária, febre, síndrome de Stevens-Johnson, síndrome de Behçet, fotossensibilidade, reações penfigoides e purpúricas, exantemas petequiais, morbiliformes e escarlatiformes. Necrose focal ou difusa do fígado, que pode evoluir para atrofia amarela e morte. Anorexia, náuseas e vômitos, de provável origem central.

Interações. Ação antibacteriana inibida pela presença de sangue, pus e produtos de destruição tecidual. As sulfonamidas potencializam a ação de anticoagulantes orais, sulfonilureias e hidantoína.

Gestação e lactação. Categoria de risco B na gestação de 1º e 2º trimestres. Não usar em gestantes próximo ao termo (categoria de risco D). As sulfonamidas atravessam a barreira placentária e alcançam a circulação fetal, atingindo concentrações suficientes para causar efeitos antibacterianos e tóxicos no feto, podendo levar à hemólise, se houver deficiência de G6PD, e a kernicterus. A droga é disponível em associação à pirimetamina, cujo potencial teratogênico não é conhecido. No leite materno, atinge nível correspondente a 50% do nível sérico, sendo contraindicada na lactação.

Comentários

- Penetra bem na pleura, nos líquidos sinovial, peritoneal, ocular e outros, com 50-80% da concentração plasmática.

Sulfametoxazol-trimetoprima (cotrimoxazol)

Genérico. Sulfametoxazol+trimetoprima.

Apresentações. Cpr com sulfametoxazol 400 mg + trimetoprima 80 mg ou sulfametoxazol 800 mg + trimetoprima 160 mg; susp oral com 200 mg de sulfametoxazol + 40 mg de trimetoprima ou 400 mg de sulfametoxazol + 80 mg de trimetoprima em 5 mL – fr de 60 ou 100 mL.

Farmácia popular. Sulfametoxazol + trimetoprima.

Apresentações. Cpr de 400 + 80 mg; fr de 50, 60 ou 100 mL; susp oral com 200 mg + 40 mg/5 mL.

Nomes comerciais. Bacfar®, Bactrim®, Bactrim F®, Bactrisan®, Dientrin®, Infectrin®, Infectrin F®, Mapitrim®, Metoprin®, Septiolan®.

Apresentações. Cpr com sulfametoxazol 400 mg + trimetoprima 80 mg, sulfametoxazol 800 mg + trimetoprima 160 mg; susp oral com 200 mg de sulfametoxazol + 40 mg de trimetoprima em 5 mL ou 400 mg de sulfametoxazol + 80 mg de trimetoprima em 5 mL – fr de 60 ou 100 mL.

Espectro. Ativo contra cocos Gram-negativos e Gram-positivos, mas com resistência crescente. *Pneumocystis carinii (P. jirovecii), Listeria monocytogenes* e *Moraxella catarrhalis* são sensíveis, assim como muitas cepas de *Escherichia coli, Proteus* sp., *Enterobacter* sp., *Salmonella* sp., *Shigella* sp., *Pseudomonas pseudomallei, Serratia* sp., *Alcaligenes* sp., *Klebsiella* sp., *Brucella abortus, Pasteurella haemolytica, Yersinia pseudotuberculosis, Yersinia enterocolitica* e *Nocardia asteroides*. Ativo contra *Paracoccidioides brasiliensis*. Droga de escolha contra *Stenotrophomonas maltophilia* e *Burkholderia cepacia*. Não age contra anaeróbios.

Usos. Infecções respiratórias, gastrintestinais e urinárias, sinusite, otite média,

prostatite, orquite e epididimite. Infecções por *Nocardia asteroides*, uretrite ou cervicite por *Neisseria gonorrhoeae,* linfogranuloma venéreo e cancroide. Tratamento e profilaxia das infecções por *Pneumocystis carinii*. Profilaxia da "diarreia do viajante", de infecções urinárias e de exacerbações de infecções agudas em pacientes com bronquite crônica. Brucelose, infecções do trato biliar, osteomielite aguda e crônica, infecções por *Paracoccidioides brasiliensis*.

Contraindicações. Porfiria, anemia megaloblástica devido à deficiência de ácido fólico, crianças com menos de 2 meses, IR grave, disfunção hepática, gestação a termo.

Posologia

- *Adultos*: 800 mg de sulfametoxazol, mais 160 mg de trimetoprima, de 12/12 h, por 10-14 dias para a maioria das infecções.
- *Acima de dois meses de idade*: infecções leves a moderadas, 6-12 mg/kg/dia do componente trimetoprima, em duas administrações.
- *Pneumocistose*: 15-20 mg/kg/dia do componente trimetoprima, em 3-4 administrações.
- *Profilaxia da pneumocistose*: 150 mg/m^2/dia de trimetoprima, a cada 12 ou 24 h, 3x/semana, em dias consecutivos ou alternados.
- *Profilaxia de infecção do trato urinário*: 2 mg/kg de trimetoprima/dia ou 5 mg/kg, 3x/semana.
- *Na pneumocistose*: usar 75-100 mg/kg de sulfametoxazol, mais 15-20 mg/kg de trimetoprima ao dia, divididos de 6/6, ou de 8/8 h, durante 14-21 dias.

Modo de administração. VO. A administração deve ser feita 1 h antes ou 2 h após as refeições ou de estômago vazio. A formulação injetável não se encontra mais disponível no nosso meio. Não administrar pelas vias IM e EV direta. As soluções para infusão podem ser obtidas por diluição do conteúdo das ampolas em soros fisiológico, glicosado, glicofisiológico ou solução de Ringer lactato, observando-se uma concentração final entre 2,4-5,3 mg de sulfametoxazol por mL. Infundir por 30-90 min.

Estabilidade. A estabilidade das soluções diluídas pode variar entre 2-6 h à temperatura ambiente dependendo da concentração; soluções mais diluídas são mais estáveis. Em seringa, sem diluir, a atividade é mantida por até cinco dias à temperatura ambiente.

Incompatibilidades. Não misturar com outros medicamentos.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção:* quase completa (90-100%) a partir do TGI.
- *Pico plasmático:* 1-4 h.
- *Biotransformação:* SMX: n-acetilação e glicuronidação; TMP: metabolizado a metabólitos hidroxilados e óxidos.
- *Ligação a proteínas plasmáticas:* SMX: 68%; TMP: 45%.
- *Meia-vida:* SMX: 9 h; TMP: 6-17 h.; prolongada na IR.
- *Eliminação:* urina (como metabólitos e droga inalterada).

Ajuste para função hepática e renal. Uso não recomendado na insuficiência hepática grave. Na disfunção renal, ajustar conforme a seguir:

DCE (mL/min)	> 50	10-50	< 10
Intervalo (h)	12	18	24

Reposição na diálise (adultos). Utilizar a metade da dose após a hemodiálise. Em pacientes em CAPD e em HVVC, considerar DCE = 10-50 mL/min.

Efeitos adversos. Anemia aplástica, anemia hemolítica, anemia macrocítica, alterações de coagulação, granulocitopenia, agranulocitose, púrpura, púrpura de

Henoch-Schönlein, trombocitopenia, leucopenia e sulfemoglobinemia. Os receptores de transplante renal podem sofrer grave toxicidade hematológica. A maioria dos paraefeitos envolve a pele, podendo causar dermatite esfoliativa; a síndrome de Stevens-Johnson e a necrólise epidérmica tóxica (síndrome de Lyell) são raras e ocorrem, principalmente, em indivíduos idosos. Náuseas e vômitos são as reações gastrintestinais mais frequentes. Diarreia é rara; glossite e estomatite são relativamente comuns. Também ocorrem hepatite alérgica colestática, cefaleia, alucinações, depressão e vertigem. Em pacientes com doença renal prévia, pode haver diminuição permanente da função renal e cristalúria. Pode haver acidose tubular renal e anafilaxia.

Interações. O metotrexato e a pirimetamina aumentam a possibilidade de citopenias graves. Evitar o uso concomitante de varfarina, fenitoína, tolbutamida e clorpropamida, que têm seus efeitos potencializados. A polimixina B e os aminoglicosídeos têm sinergia contra alguns bacilos Gram-negativos. O uso associado à rifampicina é sinérgico para o tratamento de infecções por *Staphylococcus aureus* resistentes à oxacilina, desde que o germe seja sensível tanto ao sulfametoxazol+trimetoprima quanto à rifampicina.

Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação. Não usar na gestação próxima ao termo (categoria de risco D). Pode causar hemólise nos fetos com deficiência de G6PD e com kernicterus. No leite materno, atinge nível correspondente a 50% do nível sérico, sendo contraindicada na lactação.

Comentários

- Penetra bem no fluido cerebrospinal, no escarro e na secreção prostática; também atinge alta concentração na bile.
- Pode ser associado à rifampicina para o tratamento de infecções por *Staphylococcus aureus* resistentes à oxacilina, desde que sensíveis tanto ao sulfametoxazol + trimetoprima quanto à rifampicina.
- Não há evidências de que sulfametoxazol-trimetoprima, nas doses recomendadas, induza a deficiência de ácido folínico em pessoas sadias, mas o uso do último pode prevenir o surgimento de trombocitopenia, de anemia e de leucopenia.
- Em pacientes com deficiência de G6PD e de folato, em uso de pirimetamina ou de outras drogas citopênicas, pode haver grave depressão da medula óssea e discrasias sanguíneas.

GLICOPEPTÍDEOS

A teicoplanina e a vancomicina são os glicopeptídeos atualmente disponíveis para uso humano. Os glicopeptídeos são fármacos com atividade essencialmente contra cocos Gram-positivos, *Clostridium difficile e Chryseobacterium (Flavobacterium) meningosepticum*. Agem na parede celular e são lentamente bactericidas. Contra estafilococos sensíveis à oxacilina, são nitidamente inferiores a ela, matando bactérias em um ritmo quatro vezes inferior ao do β-lactâmico. O mesmo vale para os enterococos sensíveis à ampicilina, que respondem melhor a ela do que aos glicopeptídeos.

> A vancomicina é o fármaco de escolha para o *Staphylococcus aureus* meticilina-resistente. Embora ela também seja ativa contra outros microrganismos Gram-positivos, outros antibióticos são preferidos para tratar infecções devidas a esses microrganismos.

Recentemente, surgiram os primeiros relatos de estafilococos intermediários e resistentes à vancomicina, sendo que *S. aureus* resistentes à teicoplanina em infecções humanas já foram descritos há mais de 10

anos. Além disso, o fenômeno da resistência de enterococos aos glicopeptídeos vem se expandindo rapidamente, tendo atingido níveis alarmantes no exterior e causado diversos surtos no Brasil. Assim, a vancomicina e a teicoplanina devem ser reservadas para casos de infecções causadas por cocos resistentes a outras alternativas, não somente porque existe o risco de resistência, mas, principalmente, porque os β-lactâmicos são drogas mais ativas.

No caso das colites pseudomembranosas, a vancomicina foi substituída pelo metronidazol como fármaco de escolha, devendo ser usada somente em casos muito graves ou não responsivos.

A nefrotoxicidade com o uso isolado de preparações atuais purificadas de vancomicina não tem sido descrito. Nem mesmo o uso combinado com aminoglicosídeos aumenta o risco de nefrotoxicidade com essas drogas. A teicoplanina é menos tóxica do que a vancomicina em relação às reações imediatas. Além disso, pode ser administrada por via intramuscular, o que não pode ser feito com a vancomicina (pode ocorrer necrose muscular). As reações à infusão de vancomicina podem ser contornadas com o uso de anti-histamínicos, 30-40 minutos antes da infusão, e por meio de uma lenta administração (2-4 horas ou mais). Ambas as drogas são potenciais causadoras de febre, muitas vezes elevada e sem relação direta com a infusão da medicação.

A teicoplanina não penetra no sistema nervoso central, nem com as meninges inflamadas, e seu custo é bastante superior ao da vancomicina. Assim, a teicoplanina tem sido reservada para casos de intolerância grave e não controlável à vancomicina, em pacientes sem acesso venoso e em tratamentos ambulatoriais ou *home care*, nos quais a longa meia-vida permite que a droga seja administrada a cada 24 horas. Existem enterococos resistentes à vancomicina e sensíveis à teicoplanina, sendo outro emprego potencial desta.

Teicoplanina

Nomes comerciais. Kirom®, Targocid®, Teiconin®, Teicoston®, Teiplan®.

Apresentações. Fr-amp com 200 mg ou 400 mg em 3 mL.

Espectro. Gram-positivos, tais como *Streptococcus* sp., *Enterococcus* sp., *Staphylococcus* sp., *Clostridium* sp., *Corynebacterium* sp., *Propionobacterium* sp. e *Listeria* sp. Algumas cepas de *Staphylococcus epidermidis, Staphylococcus haemoliticus* e *Staphylococcus aureus* são resistentes, porém sensíveis à vancomicina. Mais ativa do que a vancomicina contra *Enterococcus* sp.

Usos. Infecções graves por Gram-positivos hospitalares resistentes a β-lactâmicos.

Contraindicação. Hipersensibilidade aos componentes da fórmula.

Posologia

- *Crianças de até 4 semanas*: 6 mg/kg, a cada 24 h;
- *Crianças acima de 4 semanas*: 20 mg/kg/dia, a cada 12 h, por quatro dias; depois, 10 mg/kg/dia, a cada 24 h.
- *Adultos*: 200-400 mg, IM ou EV, de 12/12 h, nos primeiros quatro dias; depois, administrar de 24/24 h.
- Em infecções graves, administrar 400 mg, de 12/12 h, ou 800 mg, de 24/24 h, durante todo o tratamento.

Modo de administração. Para administração por via IM ou EV direta, reconstituir o pó em 3 mL de água destilada. Para infusão EV, diluir a solução inicial em soros fisiológico, glicosado, glicofisiológico ou solução de Ringer lactato, observando uma concentração final de 1-16 mg/mL. Infundir por 30 min.

Estabilidade. A solução reconstituída é estável por 48 h à temperatura ambiente e por até 21 dias sob refrigeração. Após a diluição em soro fisiológico, a solução se mantém estável por 21 dias se refri-

gerada; se diluída em soro glicosado ou glicofisiológico, a estabilidade é mantida somente por um dia. A solução obtida por diluição em solução de Ringer com lactato é estável por dois dias à temperatura ambiente ou sob refrigeração.

Incompatibilidades. Aminoglicosídeos.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Pico plasmático:* 1 h após injeção EV; 2-4 h após injeção IM.
- *Biodisponibilidade:* 90% com injeção IM.
- *Biotransformação:* metabolismo hepático, formando metabólitos ativos.
- *Ligação a proteínas plasmáticas:* 90-95%.
- *Meia-vida:* 30-190 h; prolongada na IR.
- *Eliminação:* urina (como droga inalterada).

Ajuste para função hepática e renal. Sem informação na disfunção hepática. Na função renal, ajustar conforme a seguir:

DCE (mL/min)	> 50	10-50	< 10
Intervalo (h)	24	48	72

Reposição na diálise. Não necessita.

Efeitos adversos. Ototoxicidade, hipersensibilidade (eritema, prurido, febre, broncoespasmo, anafilaxia), náuseas, vômitos, diarreia, eosinofilia, neutropenia, trombocitopenia e trombocitose, aumento das transaminases, tonturas e cefaleia.

Interações. Os aminoglicosídeos e a rifampicina apresentam sinergia contra *Staphylococcus* sp., *Streptococcus* sp., *Enterococcus* sp. e *Listeria* sp.

Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação. Não há informações quanto ao seu uso durante a lactação, mas, provavelmente, é segura.

Comentários

- As soluções de teicoplanina e os aminoglicosídeos são incompatíveis *in vitro*.
- Não penetra a barreira hematencefálica, mesmo com as meninges inflamadas.

Vancomicina

Genérico. Cloridrato de vancomicina.

Apresentações. Fr-amp com 500 mg.

Nomes comerciais. Celovan®, Novamicin®, Vancocid®, Vancocina CP®, Vancoson®, Vancotrat®.

Apresentações. Fr-amp com 250, 500 ou 1.000 mg em 10 mL.

Espectro. Cocos Gram-positivos (*Streptococcus* sp., *Staphylococcus* sp. e *Enterococcus* sp.). Boa atividade contra *Clostridium difficile, Listeria monocytogenes* e *Corynebacterium jeikeium*. Ativa contra *Chriseobacterium* (*Flavobacterium*) *meningosepticum* e *Rhodococcus* sp.

Usos. Infecções hospitalares por germes Gram-positivos, colite pseudomembranosa não responsiva a metronidazol e endocardite bacteriana em pacientes alérgicos à penicilina.

Contraindicação. Hipersensibilidade aos componentes da fórmula.

Posologia

- *Adultos:* 1 g, EV, 12/12 h.
- *Neonatos com até 7 dias de vida*: abaixo de 1.200 g, 15 mg/kg/dia, a cada 24 h; 1.200-2.000 g, 10-15 mg/kg/dose a cada 12 a 18 h; acima de 2.000 g, 10-15 mg/kg/dose, a cada 8 a 12 h;
- *Neonatos com mais de 7 dias de vida*: abaixo de 1.200 g, 15 mg/kg/dia, a cada 24 h; entre 1.200-2.000 g, 10-15 mg/kg/dose, a cada 8 a 12 h; acima de 2.000 g, 15-20 mg/kg/dose, a cada 8 h.
- *Crianças e lactentes*: 40 mg/kg/dia, a cada 6 h.
- *Meningites:* 60 mg/kg/dia, a cada 6 h.
- *Pacientes oncológicos:* 60 mg/kg/dia, a cada 6 h.
- *Adultos:* 1 g, EV, de 12/12 h, ou 500 mg, EV, de 6/6 h; 125-500 mg, VO, de 6/6 h (para colite pseudomembranosa). Doses máximas de 3-4 g/dia têm sido empregadas para o tratamento de meningites pneumocócicas ou estafilocócicas

graves. Dose para uso intratecal, 5-10 mg, a cada 2-3 dias.

- *Infusão contínua:* dose de ataque de 10-15 mg (crianças) ou 1 g (adultos), seguida de infusão da dose total diária ao longo das 24 h seguintes. Manter níveis séricos entre 20-30 μg/mL.

Modo de administração. *Não* administrar por via IM. Para infusão EV, a solução inicial deve ser diluída em soros fisiológico, glicosado, glicofisiológico ou solução de Ringer lactato, e a concentração final deve estar entre 2,5-5 mg/mL. Infundir por, no mínimo, 60 min.

Estabilidade. A solução reconstituída é estável por 14 dias à temperatura ambiente ou sob refrigeração. Após a diluição, a estabilidade mantém-se por sete dias à temperatura ambiente ou sob refrigeração.

Incompatibilidades. Heparina, fenobarbital, cloranfenicol, penicilina G, ceftazidima, ticarcilina, bicarbonato de sódio e dexametasona.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Pico plasmático:* EV: 45-65 min.
- *Ligação a proteínas plasmáticas:* 10-50%.
- *Meia-vida:* bifásica. Terminal: 5-11 h; 200-250 h na doença renal terminal.
- *Eliminação:* EV: urina (80-90% como droga inalterada).

Ajuste para função hepática e renal. Não é necessário ajuste na disfunção hepática. Na IR, ajustar conforme a seguir:

DCE (mL/min)	> 50	10-50	< 10
Dose (mg)	500	500	500
Intervalo (h)	12	24-48	48-96

Reposição na diálise. Não precisa repor na hemodiálise. Na HVVC, administrar 1 g, EV, 24/24 h.

Efeitos adversos. Ototoxicidade, hipersensibilidade (exantema cutâneo, febre e anafilaxia), síndrome do homem vermelho (prurido, exantema eritematoso na face, no pescoço e na cintura escapular, hipotensão), geralmente relacionada à administração rápida da droga. Espasmos e dores cervicais também são reações relacionadas à administração rápida do medicamento; tromboflebites, neutropenia reversível, eosinofilia, nefrotoxicidade e náuseas.

Interações. Os aminoglicosídeos potencializam a ototoxicidade e a nefrotoxicidade. O uso combinado de aminoglicosídeos ou de rifampicina apresenta efeito sinérgico contra alguns Gram-positivos.

Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação. Segura na lactação.

Comentários

- O nível sérico desejado é de 5-10 μg/mL basal e de 25-40 μg/mL no pico. Em infusão contínua, 20-30 μg/mL.
- Penetração no líquido cerebrospinal somente com meninges inflamadas; a dexametasona reduz a passagem para o sistema nervoso central (SNC).

NITROIMIDAZÓLICOS

Grupo de antimicrobianos com atividade antiparasitária e antibacteriana, composto por metronidazol e secnidazol.

Os nitroimidazólicos são muito semelhantes em espectro e em potência antimicrobiana, agindo contra a maioria dos germes anaeróbios (exceções: *Eubacterium, Propionebacterium, Actinomyces* e lactobacilos) e também contra protozoários, como *Entamoeba histolytica, Giardia lamblia, Trichomonas vaginalis* e *Balantidium coli*.

A atividade contra *Helicobacter pylori* é boa, mas as taxas de resistência têm aumentado significativamente. O metronidazol é a droga de primeira escolha para o tratamento da colite pseudomembranosa causada

por *Clostridium difficile*. Todos os componentes do grupo apresentam excelente biodisponibilidade oral e penetram muito bem em tecidos e em fluidos corporais. Os esquemas posológicos, no entanto, são diferentes e devem ser consultados nos capítulos respectivos a cada droga. Os pacientes não devem consumir bebidas alcoólicas quando em uso de nitroimidazólicos, pois essas drogas inibem um dos passos do metabolismo do álcool, levando ao acúmulo de metabólitos tóxicos e a efeitos adversos significativos (efeito tipo antabuse).

Metronidazol

Genérico. Metronidazol.
Apresentações. Cpr de 250 ou 400 mg. Frascos para uso EV com 500 mg (5 mg/mL).
Farmácia popular. Metronidazol.
Apresentações. Cpr de 250 mg; tubo de 50 g com creme vaginal 5%; fr de 100 mL susp oral com 40 mg/mL. Frascos para uso EV com 500 mg (5 mg/mL).
Nomes comerciais. Ambrosil®, Flagymax®, Flagyl®, Gelmin®, Metrodax®, Metronil®, Metronin®, Metrotix®, Polibiotic®.
Apresentações. Cpr de 250, 400 ou 500 mg; susp oral com 40 mg/mL de 80 ou 100 mL. Frascos para uso EV com 500 mg (100 mL) ou 1.500 mg (300 mL).
Espectro. Ativo contra a maioria dos anaeróbios. Apresenta também atividade contra *Entamoeba hystolitica, Giardia lamblia, Trichomonas vaginalis, Helicobacter pylori* e *G. vaginalis*.
Usos. Infecções por germes anaeróbios, amebíase, giardíase, tricomoníase e infecções por *H. pylori* e *G. vaginalis*.
Contraindicação. Hipersensibilidade aos componentes da fórmula.

Posologia

Neonatos

- 0-4 semanas, < 1.200 g: 7,5 mg/kg, a cada 48 h.
- Até 7 dias de vida, 1.200-2.000 g: 7,5 mg/kg, a cada 24 h.
- Até 7 dias de vida, acima de 2.000 g: 15 mg/kg/dia, a cada 12 h.
- Mais de 7 dias de vida, 1.200-2.000 g: 15 mg/kg/dia, a cada 12 h.
- Mais de 7 dias, acima de 2.000 g: 30 mg/kg/dia, a cada 12 h.

Lactentes e crianças

- *Amebíase*: 35-50 mg/kg/dia, a cada 8 h.
- *Outras parasitoses*: 15-30 mg/kg/dia, a cada 8 h.
- *Infecções por anaeróbios*: 30 mg/kg/dia, a cada 6 h.
- *Colite pseudomembranosa*: 250-500 mg, VO, 3-4 vezes ao dia, por 10-14 dias.
- *Helicobacter pylori:* 15-20 mg/kg/dia, 2x/dia, por quatro semanas (em associação com amoxicilina e subsalicilato de bismuto).

Adultos

- *Infecções por anaeróbios*: dose de ataque de 15 mg/kg e, após, 7,5 mg/kg, de 6/6 h, VO ou EV; alternativamente, pode ser usado a cada 8, 12 ou 24 h; dose máxima de 4 g/dia.
- *Tricomoníase*: 2 g, VO, dose única, ou 250 mg, VO, de 8/8 h, por sete dias.
- *Amebíase*: 750 mg, VO, de 8/8 h, por 10 dias.
- *Giardíase*: 250 mg, VO, de 8/8 h, por cinco dias.
- *Colite pseudomembranosa*: 250 mg, VO, de 6/6 h, por 10 dias (pode ser usado EV, na dose de 7,5 mg/kg, de 6/6 h).
- *Vaginose*: 500 mg, VO, de 12/12 h, por sete dias.

Modo de administração. Pode ser administrada por VO com alimento por causa da irritação gástrica, embora esse uso possa retardar a absorção. O uso da via EV deve ser lento, em 30-60 min.
Estabilidade. A solução parenteral já se apresenta pronta para usar e *não* deve ser

administrada por via IM. A infusão deve ser feita em 30-60 min. Proteger da luz artificial e da luz solar direta, mantendo na embalagem original até o momento do uso.
Incompatibilidades. Não misturar com outros medicamentos.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção:* oral: rápida e quase completa (90 a 95%).
- *Pico plasmático:* 1-2 h.
- *Biotransformação:* metabolismo hepático (30-60%).
- *Ligação a proteínas plasmáticas:* < 20%.
- *Meia-vida:* 6-8 h; prolongada na IH; 21 h na doença renal terminal.
- *Eliminação:* urina (20-40% como droga inalterada) e fezes (6-15%).

Ajuste para função hepática e renal. Reduzir a dose na IH avançada (em 50% da dose usual). Na disfunção renal, ajustar conforme a seguir:

DCE (mL/min)	> 50	10-50	< 10
Dose (%)	100	100	50

Reposição na diálise (adultos). Dose de 500 mg após a hemodiálise; na CAPD, considerar DCE < 10 mL/min. Na HVVC, considerar DCE < 10 mL/min.
Efeitos adversos. Diarreia, dor epigástrica, náuseas, neutropenia reversível, gosto metálico na boca, urina de coloração escura, urticária, exantema, queimação uretral e vaginal, ginecomastia e, raramente, neuropatia periférica, colite pseudomembranosa, pancreatite, convulsões, encefalopatia, disfunção cerebelar e ataxia.
Interações. Associada ao álcool, produz efeito dissulfiram-símile; com anticoagulantes orais, há aumento do efeito anticoagulante. O uso de barbitúricos diminui o nível sérico do metronidazol. A cimetidina aumenta a toxicidade do metronidazol. O uso de dissulfiram pode levar à síndrome cerebral orgânica, e o uso de lítio aumenta o risco de intoxicação.
Gestação e lactação. É contraindicado no primeiro trimestre; categoria de risco B no 2º e 3º trimestres. Usar com cautela na lactação.

Comentários

- Não é bom para o tratamento de infecções pleuropulmonares mistas (aeróbios e anaeróbios).
- Boa penetração no líquido cerebrospinal e em abscessos.
- Pode ser superior à penicilina no tratamento do tétano.

Secnidazol

Genérico. Secnidazol.
Apresentações. Cpr de 500 mg ou 1.000 mg; sol com 450 mg/15 mL ou 900 mg/30 mL.
Nomes comerciais. Deprozol®, Secfar®, Secnidal®, Secnidalin®, Secnihexal®, Secnimax®, Secnitec®, Secnitrat®, Secnitrol®, Secnizol®, Tecnid®, Unigyn®.
Apresentações. Cpr de 500 mg ou 1.000 mg; sol com 450 mg/15 mL ou 900 mg/30 mL.
Espectro. Ativo contra bactérias anaeróbias em geral. Apresenta também atividade contra *Entamoeba histolytica, Giardia lamblia, Trichomonas vaginalis* e *Gardnerella vaginalis*.
Usos. Infecções por anaeróbios, amebíase, giardíase, tricomoníase e vaginite por *G. vaginalis*.
Contraindicação. Hipersensibilidade aos imidazólicos.

Posologia

- *Giardíase:* dose única de 30 mg/kg.
- *Amebíase:* 30 mg/kg/dia, de 24 em 24 h, por 5-7 dias.

Adultos

- *Amebíase intestinal e giardíase:* 2 g, VO, dose única.

- *Amebíase hepática:* 500 mg, VO, de 8/8 h, por 5-7 dias.
- *Tricomoníase:* 2 g, VO, dose única (a mesma dose é recomendada para o cônjuge).

Parâmetros farmacocinéticos. Informação não disponível.
Ajuste para função hepática e renal. Informação não disponível.
Efeitos adversos. Náuseas, gastralgia, gosto metálico, glossites, estomatites, erupções urticariformes, leucopenia (reversível com a suspensão do tratamento), vertigens, incoordenação, ataxia, parestesias e polineuropatias sensitivo-motoras.
Interações. Efeito tipo antabuse associado à ingestão de bebidas alcoólicas. Aumenta o efeito anticoagulante do varfarina e, quando associado ao dissulfiram, pode gerar surtos delirantes e estado confusional.
Gestação e lactação. Deve ser evitado no primeiro trimestre de gravidez e na lactação em decorrência de sua passagem pela placenta e pelo leite materno.

Comentários

- Evitar o uso em pacientes com antecedentes de discrasias sanguíneas e distúrbios neurológicos.

LINCOSAMINAS

A lincosamina mais importante disponível no mercado é a clindamicina.

> O espectro de ação das lincosaminas inclui cocos Gram-positivos (exceto enterococos), anaeróbios (principalmente anaeróbios da boca) e toxoplasma.

Apresentam excelente penetração tecidual (exceto no líquido cerebrospinal) e geralmente é bem tolerada. Seus usos principais são em infecções da pele, dos tecidos moles e dos ossos, em pneumonias aspirativas (associada a agentes com atividade contra Gram-negativos) e em infecções da boca, inclusive odontogênicas. É inferior ao metronidazol contra anaeróbios abdominais.

Uma propriedade importante da clindamicina é sua capacidade de reduzir a produção de toxinas por estreptococos do grupo A, o que é importante nas fascites necrosantes e na síndrome do choque tóxico estreptocócico; considera-se que o uso de clindamicina é obrigatório no tratamento de pacientes nessas condições.

A outra lincosamina disponível no mercado é a lincomicina, que apresenta menor atividade e maior toxicidade do que a clindamicina. Sua vantagem é a meia-vida maior, permitindo administração a intervalos de 8, 12 ou até 24 horas.

Clindamicina

Genérico. Clindamicina (cpr de 300 mg), Cloridrato de clindamicina (cps de 300 mg), Fosfato de clindamicina (solução injetável amp de 300 e 600 mg de 2 e 4 mL respectivamente).
Nomes comerciais. Anaerocid®, Clindacin®, Clindarix®, Clindamin C®, Dalacin C®.
Apresentações. Amp de 300 (2 mL), 600 (4 mL) ou 900 (6 mL) mg; cps com 300 mg; fr com solução tópica.
Espectro. Ativa contra cocos Gram-positivos, exceto contra *Enterococcus* sp. Ativa contra a maioria dos anaeróbios (Gram-positivos ou negativos), incluindo *Peptococcus* sp., *Peptostreptococcus* sp., *Propionibacterium* sp., *Clostridium perfringens* e fusobactérias. A resistência do *Bacteroides fragilis* tem aumentado. *Clostridium difficile* e *Clostridium ramosum* são resistentes. Também inibe *Toxoplasma gondii, Plasmodium falciparum, Plasmodium microti, Babesia* sp., *Actinomyces israeli, Pneumocystis carinii* e *Nocardia asteroides*.
Usos. Infecções por germes anaeróbios, principalmente pélvicas ou respiratórias.

Alternativa à penicilina em pacientes alérgicos. Infecções por *Streptococcus* sp. e *Staphylococcus* sp. sensíveis. Em associação à pirimetamina para o tratamento da toxoplasmose em pacientes com AIDS alérgicos a sulfonamidas. Em associação ao quinino para pacientes infectados por *Babesia microti* e por *Plasmodium falciparum* resistente à cloroquina. Em associação à primaquina para pneumocistose.

Contraindicações. Colite ulcerativa, colite pseudomembranosa, enterite.

Posologia

- *Adultos*: 150-450 mg, VO, de 6/6 h; 600-900 mg, EV ou IM, de 8/8 h, 10-40 mg/kg/dia, IM, EV ou VO, divididos de 6/6 ou de 8/8 h.
- *Babesiose:* clindamicina, 600 mg, VO, de 8/8 h, e quinino, 650 mg, VO, de 8/8 h, durante sete dias.
- *Malária:* clindamicina, 450 mg, VO, de 6/6 h, e quinino, 650 mg, VO, de 8/8 h, por três dias, ou clindamicina, 20 mg/kg/dia, divididos de 12/12 h, VO ou EV, por cinco dias.
- *Toxoplasmose ocular:* clindamicina, 150-300 mg, VO, de 6/6 h, durante três semanas.
- *Toxoplasmose em paciente imunossuprimido:* na fase aguda, usar clindamicina, 450-600 mg, VO ou EV, de 6/6 h, e pirimetamina, 50-75 mg, VO, de 24/24 h, por seis semanas.
- *Pneumocistose:* 900 mg, EV, de 8/8 h, combinada com primaquina, 30 mg, VO, por dia.

Modo de administração. Pode ser administrada por VO com alimentos. *Não* administrar por via EV direta. A solução para infusão pode ser obtida por diluição em soros fisiológico, glicosado, glicofisiológico ou solução de Ringer com lactato, observando-se uma concentração final entre 6-12 mg/mL. Para pacientes em restrição hídrica, pode-se utilizar uma concentração máxima de 18 mg/mL. A infusão deve ser feita em 10-60 min, a uma velocidade não superior a 30 mg/min.

Estabilidade. A solução parenteral diluída é estável por 16 dias à temperatura ambiente e por até 32 dias sob refrigeração.

Incompatibilidades. Fenitoína, aminofilina, tobramicina, ampicilina, barbitúricos, sulfato de magnésio, gluconato de cálcio, ciprofloxacino, ranitidina e íons metálicos.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção:* oral: rápida (90%).
- *Pico plasmático:* oral: 60 min; IM: 1-3 h.
- *Biotransformação:* metabolismo hepático.
- *Meia-vida:* 2-3 h.
- *Eliminação:* urina (10%) e fezes (~4%) na forma de metabólitos e de droga inalterada.

Ajuste para função hepática e renal. Não necessita ajuste na IH e na IR.

Reposição na diálise. Não é removida por hemodiálise ou por diálise peritoneal.

Efeitos adversos. Anorexia, náuseas, vômitos, diarreia, gosto metálico, aumento das enzimas hepáticas, colite pseudomembranosa, granulocitopenia, trombocitopenia, discrasias sanguíneas, bloqueio neuromuscular, exantema cutâneo, febre e eritema multiforme exsudativo (síndrome de Stevens-Johnson). Se usada EV, pode causar tromboflebites.

Interações. A mistura com ampicilina, fenitoína, barbitúricos, aminofilina, gluconato de cálcio, sulfato de magnésio, cloranfenicol e eritromicina é incompatível no mesmo frasco. Pode ocorrer antagonismo na combinação com eritromicina e com cloranfenicol. Os bloqueadores neuromusculares têm seu efeito potencializado, favorecendo o surgimento de apneias

ou de paralisia respiratória. Há aumento dos níveis séricos de teofilina.
Gestação e lactação. Categoria de risco B na gestação. No leite materno, atinge níveis superiores a 50% do nível plasmático, mas é compatível com a lactação.

Comentários

- Não administrar dose IM única maior do que 600 mg.
- Boa penetração óssea e em outros tecidos. Não atinge concentrações adequadas no líquido cerebrospinal, mesmo com as meninges inflamadas, mas é efetiva na toxoplasmose cerebral.

Lincomicina

Nomes comerciais. Farmicina®, Frademicina®, Linatron®, Lincoflan®, Lincomiral®, Lincomyn®, Lincoplax®, Lincovax®, Lindemicina®.
Apresentações. Amp com 300 (mL) ou 600 (2 mL) mg; cps de 500 mg.
Espectro. Gram-positivos, principalmente, *Staphylococcus* sp. e *Streptococcus* sp. Boa atividade contra anaeróbios. Não é ativa contra *Enterococcus faecalis*, leveduras e Gram-negativos.
Usos. Há poucas razões válidas, se é que existem, para usar lincomicina, uma vez que a clindamicina é mais ativa e tem menos efeitos indesejados. As indicações são semelhantes às da clindamicina, excetuando-se o uso na pneumocistose e nas protozooses.
Contraindicações. Colite ulcerativa, colite pseudomembranosa, enterite.

Posologia

- 10 mg/kg/dia, IM, e, em infecções graves, 10-30 mg/kg/dia, divididos de 8/8 ou de 12/12 h, EV. Se VO, usar 30-60 mg/kg/dia, divididos de 6/6 ou de 8/8 h.
- *Adultos*: 600 mg/dia, IM; 600 mg, EV, de 8/8 ou de 12/12 h, e 500 mg, VO, de 6/6 ou de 8/8 h.

Modo de administração. VO, IM ou infusão EV. A absorção é diminuída se for usada com alimento. Deve ser administrada com água, estando o estômago vazio. A solução para infusão EV pode ser obtida por diluição em soros fisiológico, glicosado, glicofisiológico ou solução de Ringer lactato, e a concentração final deve estar entre 6-10 mg/mL. Infundir em 60 minutos.
Estabilidade. A solução diluída é estável por 24 h, à temperatura ambiente.
Incompatibilidades. Vitamina B_6.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção:* 20-30% da dose é absorvido.
- *Pico plasmático:* oral: 2-4 h; IM: < 30 min.
- *Biotransformação:* metabolismo hepático, formando metabólitos inativos.
- *Meia-vida:* 5 h.
- *Eliminação:* urina, fezes e bile (na forma de metabólitos e de droga inalterada).

Ajuste para função hepática e renal. Sem informação na IH. Na disfunção renal, ajustar conforme a seguir:

DCE (mL/min)	> 50	10-50	< 10
Intervalo (h)	6	6-12	12-24

Reposição na diálise. Não necessita de ajustes.
Efeitos adversos. Colite pseudomembranosa, exantema cutâneo, reação anafilactoide, neutropenia e, talvez, hepatotoxicidade e bloqueio neuromuscular.
Interações. Provável aumento da incidência de paralisia respiratória e apneia se associada a bloqueadores neuromusculares. Se usada com teofilina, há aumento dos níveis séricos da última. O uso de caolim diminui a absorção da lincomicina.
Gestação e lactação. Categoria de risco B na gestação. Sem informações sobre a lactação.

POLIMIXINAS

As polimixinas B e E (colistina) são drogas antigas e bastante tóxicas, cujo uso havia sido praticamente abandonado desde a década de 1970 com o desenvolvimento de alternativas mais seguras para o tratamento de infecções por germes Gram-negativos. No entanto, com o surgimento e a disseminação de cepas de *Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter* e *Klebsiella* resistentes a todas as alternativas, seu uso foi retomado na década de 1990 e vem aumentando progressivamente em pacientes criticamente enfermos.

As polimixinas atuam por meio da competição e deslocamento dos íons de cálcio e magnésio, que normalmente estabilizam as moléculas lipossolúveis da membrana externa das bactérias Gram-negativas, mostrando, portanto, atividade bactericida ao alterar a permeabilidade da membrana. São ativas contra *Enterobacter* sp., *Klebsiella* sp., *Escherichia* sp., *Salmonella* sp., *Shigella* sp., *Pasteurella* sp., *Vibrio* sp., *Haemophilus influenzae, Pseudomonas* sp. e *Acinetobacter* sp.

Não atuam contra *Proteus, Serratia, Neisseria* e *Brucella*. Os efeitos adversos incluem toxicidade renal (necrose tubular aguda) e neurológica (parestesias, cefaleia, ataxia, vertigem) e bloqueio neuromuscular (insuficiência respiratória), sendo menor com a colistina do que com a polimixina B.

É importante o uso adequado desta classe com o objetivo de evitar a emergência de cepas resistentes de *P. aeruginosa, A. baumannii e K. pneumoniae*. O uso empírico deve ficar limitado para instituições em que são prevalentes bacilos Gram-negativos resistentes a múltiplos fármacos.

Colistina (polimixina E)

Nome comercial. Colis-Tek®.
Apresentação. Amp com 150 mg de colistimetato (metanossulfonato de colistina).
Espectro. *Enterobacter* sp., *Klebsiella* sp., *Escherichia* sp., *Salmonella* sp., *Shigella* sp., *Haemophilus* sp., *Pasteurella* sp., *Vibrio* sp., *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter* sp. Não age contra *Proteus, Serratia, Neisseria* e *Brucella*.
Usos. Infecções graves por bactérias resistentes a alternativas menos tóxicas. Tem sido usada principalmente em infecções por *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter* sp. resistentes a todas as alternativas disponíveis. Também usada por via inalatória, para manejo de pacientes com fibrose cística colonizados por *Pseudomonas aeruginosa*.
Contraindicações. Hipersensibilidade aos componentes da fórmula.

Posologia

- *Crianças, adolescentes e adultos*: calcular a dose pelo peso ideal. IM, EV: 2,5-5 mg/kg/dia, divididos a cada 6-12 h. Infusão contínua: administrar metade da dose em *bolus* e, 1-2 h depois, infundir o restante ao longo de 24 h.
- *Fibrose cística*: EV: 5-8 mg/kg/dia, a cada 8 h, máximo de 160 mg/dose. Inalatória: 75 mg em solução fisiológica (4 mL de volume final), 2 x/dia.

Modo de administração. Diluir o conteúdo da ampola com 2 mL de água destilada, movimentando suavemente para evitar formação de espuma. Pode ser administrada IM ou em *bolus* de 3-10 min por via EV. Para infusão contínua, diluir em solução fisiológica, glicofisiológica ou glicose a 5%; a concentração dependerá das necessidades hídricas do paciente. Para nebulização, diluir em 4 mL de solução fisiológica.
Estabilidade. Manter a ampola à temperatura ambiente. A solução reconstituída é estável por sete dias sob refrigeração ou à temperatura ambiente.
Incompatibilidades. Não misturar com outros medicamentos; não administrar com outros fármacos na mesma linha EV.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Pico plasmático:* IM: 2-3 h.
- *Meia-vida:* 2-3 h; prolongada na IR.
- *Eliminação:* urina (como droga inalterada e na forma de metabólitos).

Ajuste para função hepática e renal. Sem informação na IH. Na disfunção renal, ajustar conforme a seguir:

- Creatinina 1,3-1,5 mg/dL: 2,5-3,8 mg/kg/dia, em duas doses.
- Creatinina 1,6-2,5 mg/dL: 2,5 mg/kg/dia, a cada 12-24 h.
- Creatinina 2,6-4 mg/dL: 1,5 mg/kg/dose, a cada 26 h.

Efeitos adversos. Neurotóxica e nefrotóxica; a colistina pode causar fala lenta, tonturas, vertigens, febre, ataxia, confusão mental, convulsões, prurido, urticária e outras erupções cutâneas, desconforto gastrintestinal, parestesias, fraqueza muscular, neuropatia periférica, redução da função renal, IR, hematúria, albuminúria, apneia; broncoespasmo e tosse podem ocorrer com a administração inalatória.

Interações. Bloqueadores neuromusculares, aminoglicosídeos e polimixina B aumentam o risco de bloqueio neuromuscular. Cefalotina, aminoglicosídeos, vancomicina e outras drogas nefrotóxicas potencializam a nefrotoxicidade.

Gestação e lactação. Categoria C na gestação. Provavelmente segura na lactação, pois a excreção é baixa (18% dos níveis séricos maternos) e não é absorvida.

Comentários

- Baixa penetração no líquido cerebrospinal.

Polimixina B

Genérico. Sulfato de polimixina B.

Apresentação. Fr-amp de 500 mg (500.000 UI).

Uso tópico. Anaseptil®, Ginec®, Lidosporin®, Maxitrol®, Otosporin®, Otosynalar®, Panotil®, Polysporin®.

Espectro. *Enterobacter* sp., *Klebsiella* sp., *Escherichia* sp., *Salmonella* sp., *Shigella* sp., *Haemophilus* sp., *Pasteurella* sp., *Vibrio* sp., *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter* sp. Não age contra *Proteus* sp., *Serratia* sp., *Neisseria* sp. e *Brucella* sp.

Usos. Infecções graves por bactérias resistentes a alternativas menos tóxicas. Tem sido usada, principalmente, em infecções por *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter* sp. resistentes a todas as alternativas disponíveis. Também usada, por via inalatória, para manejo de pacientes com fibrose cística colonizados por *Pseudomonas aeruginosa*.

Contraindicação. Uso concomitante de bloqueadores musculares.

Posologia

- *Lactentes abaixo de 2 anos:* IM, 25.000-40.000 UI/kg/dia, a cada 6 h; EV: 15.000-45.000 UI/kg/dia, por infusão contínua ou a cada 12 h.
- *Intratecal*: 20.000 unidades/dia, por 3-4 dias, ou 25.000 UI em dias alternados, continuando com 25.000 UI em dias alternados até duas semanas após as culturas de líquido cerebrospinal negativarem.
- *Crianças* até *2 anos e adultos*: IM, 25.000-30.000 UI/kg/dia, a cada 6 h. EV: 15.000-25.000 UI/kg/dia, a cada 12 h ou por infusão contínua; dose máxima diária de 2.000.000 UI.
- *Intratecal*: 50.000 UI, 1 x/dia, por 3-4 dias, passando depois para dias alternados, até duas semanas após negativação das culturas.
- *Inalatória*: 20.000-25.000 UI/kg/dia, a cada 6 h; a concentração final não deve exceder 100.000 UI/mL.

Modo de administração. A administração IM é muito dolorosa e deve ser evitada, quando possível. Se necessário, usar uma

concentração de 250.000 UI/mL. EV: infundir lentamente (60-90 min) ou por infusão contínua, em uma concentração final de 1.000-1.667 UI/mL em glicose a 5%. Intratecal: reconstituir o frasco com 10 mL de solução fisiológica.

Estabilidade. Proteger da luz. A solução diluída pode ser guardada sob refrigeração por até 72 h.

Incompatibilidades. Incompatível com cálcio, magnésio, cefalotina, cloranfenicol, heparina e penicilinas. Inativada por soluções ácidas ou alcalinas.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Pico plasmático:* IM: ~2 h.
- *Meia-vida:* 4,5-6 h; prolongada na IR.
- *Eliminação:* urina (> 60% como droga inalterada).

Ajuste para função hepática e renal. Não é necessário ajuste na IH. Na IR, ajustar conforme a seguir:

DCE (mL/min)	20-50	5-20	< 5
Dose (%)	100-75	50	15

Reposição na diálise. Não é dialisável.

Efeitos adversos. Neurotóxica e nefrotóxica; pode causar hiperemia facial, sonolência, ataxia, febre, tonturas, erupções cutâneas, hipocalcemia, hiponatremia, hipopotassemia, hipocloremia, dor no local da injeção, flebite e tromboflebite, bloqueio neuromuscular, parestesias, diplopia, hematúria, proteinúria, IR, parada respiratória e reações de hipersensibilidade.

Interações. Bloqueadores neuromusculares, anestésicos, aminoglicosídeos e colistina aumentam o risco de bloqueio neuromuscular.

Gestação e lactação. Categoria B na gestação. Usar com cautela na lactação.

Comentários

- Penetra mal no sistema nervoso central, mesmo com as meninges inflamadas.

ANTISSÉPTICOS URINÁRIOS

Metenamina

Antisséptico urinário sem atividade intrínseca. É excretado na urina, na qual, sob pH ácido, transforma-se em formaldeído e em amônia. O formaldeído desnatura proteínas bacterianas, sendo bacteriostático em baixas concentrações e bactericida em altas concentrações. A eficácia depende do pH urinário (idealmente abaixo de 6) e do tempo de retenção da urina (pelo menos 2-3 horas são necessárias para atingir concentrações adequadas de formaldeído). Seu uso principal é na terapêutica crônica supressiva em pacientes não cateterizados. Em crianças, é recomendado somente a partir dos 6 anos de idade.

Nitrofurantoína

Antisséptico urinário com excelente atividade contra *Escherichia coli*, *Enterobacter* sp., *Klebsiella* sp., enterococos e estafilococos. *Pseudomonas* sp. e *Proteus* sp. geralmente são resistentes. Atinge concentrações terapêuticas somente na urina e não induz resistência cruzada com agentes de uso sistêmico. É bem tolerada por crianças acima de 1 mês de idade, mas é contraindicada para recém-nascidos, nos quais pode ocorrer hemólise. Sua principal desvantagem é o esquema posológico, que exige administração a cada 6 horas.

Metenamina (mandelato)

Nome comercial. Sepurin®.

Apresentação. Cpr com 120 mg.

Espectro. A metenamina é hidrolisada ao formaldeído e à amônia na urina ácida. O formaldeído é bactericida não específico. O pH urinário deve ser mantido inferior a 5,5 para o máximo efeito da metenamina. Nessas condições, atua contra *Escherichia coli*, *Klebsiella*, outras enterobactérias,

Pseudomonas e Staphylococcus saprophyticcus. *Proteus* pode ser resistente, por ter a capacidade de alcalinizar a urina.
Usos. Profilaxia e tratamento de infecções urinárias.
Contraindicações. IH, IR, desidratação severa.

Posologia

- *Crianças de 6-12 anos*: 75 mg/kg/dia, em duas doses, ou 50-75 mg/kg/dia, a cada 6-8 h; máximo de 4 g/dia.
- *Adultos:* 1 g, 4x/dia (a última dose antes de dormir).

Modo de administração. Pode ser administrada com as refeições para diminuir paraefeitos gastrintestinais. O uso da vitamina C pode ser útil por acidificar a urina.
Estabilidade. Proteger de calor intenso.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Biotransformação:* metabolismo hepático (~10-25%), suco gástrico: 10-30% sofrem hidrólise.
- *Meia-vida:* 3-6 h.
- *Eliminação:* urina (~70-90% como droga inalterada) em 24 h.

Ajuste para função hepática e renal. Evitar o uso na IH. Para pacientes com DCE < 50 mL/min, evitar o uso de metenamina.
Reposição na diálise. Não indicada, evitar o uso.
Efeitos adversos. *Rash*, náusea, dispepsia, disúria, cristalúria (com altas doses), elevação de enzimas hepáticas.
Interações. O uso concomitante de bicarbonato ou de acetazolamida diminui o efeito da metenamina por deixar a urina alcalina. Aumenta a toxicidade das sulfas, que podem precipitar-se no trato urinário.
Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação. Sem informação sobre a lactação.

Comentários

- Não é adequada para o tratamento de pacientes em uso de sonda, pois a urina precisa ficar retida na bexiga para haver formação do formaldeído.

Nitrofurantoína

Nomes comerciais. Hantina®, Macrodantina®.
Apresentações. Cps com 100 mg; susp oral com 5 mg/mL de 120 mL.
Espectro. Age contra *Escherichia coli, Enterococcus* sp., *Klebsiella* sp. e *Enterobacter* sp. Não é ativo contra *Serratia* sp., *Pseudomonas* sp., *Staphylococcus* sp. e a maioria das cepas de *Proteus* sp.
Usos. Profilaxia e tratamento de infecções não complicadas do trato urinário inferior, supressão da bacteriúria associada à cateterização vesical, tratamento a longo prazo de infecções crônicas do trato urinário e esterilização da urina antes de procedimentos cirúrgicos.
Contraindicações. IR, recém-nascidos, gestação a termo, durante o trabalho de parto.

Posologia

- *Lactentes e crianças*: 5-7 mg/kg, VO, de 6/6 h. No tratamento supressivo, usar 1-2 mg/kg, VO, de 24/24 h.
- *Adultos*: 50 a 100 mg, VO, de 6/6 h. No tratamento supressivo, 50-100 mg, VO, de 24/24 h.

Modo de administração. Pode ser administrada por VO com alimento.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção:* é adequada.
- *Biodisponibilidade:* aumentada com os alimentos.
- *Biotransformação:* tecidos corporais; 60% é metabolizado a formas inativas.

(abordada no Cap. 34, "Antituberculosos") e rifamicina SV. A rifampicina tem amplo espectro de ação, incluindo clamídias, *Legionella pneumophila, Escherichia coli, Proteus, Klebsiella*, hemófilos, *Chryseobacterium (Flavobacterium) meningosepticum, Brucella* e *Acinetobacter* sp. Tem excelente atividade contra estafilococos, mas *S. aureus* desenvolve resistência rapidamente se a rifampicina for utilizada em monoterapia. Também age contra outros cocos Gram-positivos, neisserias, *Moraxella* e *Corynebacterium diphteriae*. É muito ativa contra *Mycobacterium tuberculosis* e *Mycobacterium leprae*, fazendo parte de esquemas de primeira linha no tratamento de infecções por esses germes. Sua atividade contra micobactérias atípicas é variável. Apresenta, ainda, atividade contra alguns fungos patogênicos para o homem, como *Histoplasma capsulatum, Cryptococcus neoformans, Aspergillus* e *Candida*, especialmente quando associada à anfotericina B. Só está disponível no Brasil em cápsulas e em solução oral, tendo excelente absorção por via oral ou enteral. Sua tolerabilidade é boa.

A rifamicina tem espectro mais estreito do que a rifampicina, atuando contra pneumococos, estreptococos, estafilococos (mesmos riscos de resistência durante o tratamento apresentados pela rifampicina) e *Mycobacterium tuberculosis*. É uma alternativa interessante para o tratamento da tuberculose quando a via oral/enteral não está disponível. Diferentemente da rifampicina, a rifamicina apresenta má penetração nas meninges e no líquido cerebrospinal. No Brasil, está disponível para uso endovenoso e tópico, mas o uso tópico não é recomendado devido a riscos de hipersensibilização e desenvolvimento de resistência.

Tigeciclina

As glicilciclinas são derivadas das tetraciclinas, com modificações moleculares que ampliam seu espectro e evitam os mecanismos de resistência às tetraciclinas. A tigeciclina é a única glicilciclina atualmente disponível e deriva da minociclina. É ativa contra cocos Gram-positivos em geral, incluindo estafilococos oxacilina-resistentes, estreptococos penicilina-resistentes e enterococos vancomicina-resistentes, anaeróbios e bacilos Gram-negativos (com exceção de *Pseudomonas aeruginosa* e *Proteus* spp.). Ela tem boa penetração tecidual, poucas interações medicamentosas e não necessita de ajuste de dose na IR ou na diálise. Os principais efeitos adversos são náuseas e vômitos, geralmente transitórios, que não impedem a continuidade do tratamento.

Fosfomicina trometanol

Nome comercial. Monuril®.
Apresentação. Envelope com 3 g.
Espectro. Gram-positivos e negativos (*Streptococcus pneumoniae, Staphylococcus* sp., *Neisseria* sp., *Haemophilus* sp., *Escherichia coli, Proteus mirabilis, Salmonella* sp. e *Shigella* sp.). Pouca atividade contra *Streptococcus* não *pneumoniae, Klebsiella* sp., *Enterobacter* sp. e *Proteus* indol-positivo. Algumas cepas de *Pseudomonas* sp. são sensíveis.
Usos. Infecções urinárias baixas não complicadas (cistites).
Contraindicações. Hipersensibilidade aos componentes da fórmula. Não usar em lactentes (informação do laboratório).

Posologia

- *Crianças*: envelope com 2 g, VO, dose única.
- *Adultos*: envelope com 3 g, VO, dose única.

Modo de administração. O alimento retarda a absorção, devendo ser administrado com estômago vazio.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção:* é adequada.

- *Pico plasmático:* 2 h.
- *Biodisponibilidade:* 34-58%.
- *Ligação a proteínas plasmáticas:* < 3 %.
- *Meia-vida:* 4-8 h; DCE < 10 mL/min: 50 h.
- *Eliminação:* urina (como droga inalterada).

Ajuste para função hepática e renal. Não é necessário ajuste na disfunção hepática. Na IR, reduzir a dose.

Reposição na diálise. Repetir a dose após hemodiálise.

Efeitos adversos. Hipersensibilidade e sintomas gastrintestinais, como pirose, diarreia e náuseas.

Interações. A metoclopramida diminui a absorção do fármaco.

Gestação e lactação. Categoria de risco B, segundo o fabricante; evitar na lactação, devido à ausência de informações.

Linezolida

Nome comercial. Zyvox®.

Apresentações. Solução injetável com 600 mg; cpr revestidos de 600 mg.

Espectro. Cocos Gram-positivos em geral, incluindo enterococos resistentes a glicopeptídeos, estafilococos com sensibilidade reduzida à vancomicina e resistentes à oxacilina. Pneumococos e outros estreptococos resistentes à penicilina. *Corynebacterium jeikeium, Pasteurella multocida* e *Brucella canis, Clostridium perfringens, Peptostreptococcus, Bacteroides fragilis, Prevotella* sp. e *Chlamydia pneumoniae* também são sensíveis. Também tem atividade contra micobactérias.

Usos. Infecções por cocos Gram-positivos, especialmente em casos de resistência aos tratamentos convencionais.

Contraindicação. Hipersensibilidade aos componentes da fórmula.

Posologia

- 400-600 mg, a cada 12 h.
- Recém-nascidos com menos de 7 dias: 10 mg/kg/dose, de 12/12 h.
- Recém-nascidos > 7 dias e crianças: 10 mg/kg/dose, a cada 8 h.
- Crianças com infecções leves da pele e tecidos moles: 10 mg/kg, a cada 12 h, máximo de 600 mg/dose.
- Não usar por mais de 28 dias (risco de toxicidade).

Modo de administração. Remover a embalagem de papel laminado imediatamente antes da administração. Não usar as bolsas em conexões para administração simultânea de outras drogas. Toda solução não utilizada deve ser desprezada.

Estabilidade. Manter a bolsa ao abrigo da luz, dentro da embalagem de papel laminado e da caixa até o momento do uso. Nessas condições, a solução é estável por 24 meses. Usar imediatamente após a abertura da bolsa.

Incompatibilidades. Não se deve introduzir aditivos à solução para uso EV. Caso a linezolida seja usada com outras drogas, cada uma deve ser administrada separadamente. Se necessário usar o mesmo cateter EV para infusão sequencial de várias drogas, ele deverá ser lavado antes e depois da administração da linezolida, com pequeno volume de uma solução compatível (glicose a 5%, cloreto de sódio a 0,9%, solução de Ringer lactato). A solução para infusão é *incompatível* com anfotericina B, clorpromazina, diazepam, pentamidina, lactobionato de eritromicina, fenitoína, sulfametoxazol-trimetoprima e ceftriaxona.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção:* é adequada e rápida a partir do TGI.
- *Pico plasmático:* oral: 1-2 h.
- *Biodisponibilidade:* 100%.
- *Biotransformação:* metabolismo hepático, formando metabólitos inativos.
- *Ligação a proteínas plasmáticas:* 31%.
- *Meia-vida:* 4-5 h.

- *Eliminação:* urina (30% como droga inalterada; 50% como metabólitos) e fezes (9% como metabólitos).

Ajuste para função hepática e renal. Não é necessário ajuste da IH leve a moderada. A farmacocinética em pacientes com IH grave não foi avaliada, mas como a linezolida é metabolizada por um processo não enzimático, espera-se que não ocorra comprometimento significativo da sua depuração. Não é necessário ajuste na disfunção renal.

Reposição na diálise. Administrar uma dose após cada sessão.

Efeitos adversos. Cerca de 22% dos pacientes apresentam reações adversas; a maior parte dessas reações é leve e não obriga a interrupção do tratamento. As reações mais comuns são cefaleia, diarreia, náuseas, vômitos, sabor metálico, testes de função hepática anormais e candidíase vaginal. Podem ocorrer anemia, eosinofilia, trombocitopenia, neutropenia, tonturas, insônia, parestesias, visão turva, zumbidos, hipotensão ou hipertensão arterial, prurido, urticária, sudorese, exantema, dor abdominal, boca seca, dispepsia, gastrite, glossite e estomatite. O uso prolongado pode causar neuropatia periférica e supressão medular.

Interações. A linezolida é um inibidor fraco da monoaminoxidase (MAO), não seletivo e reversível. Assim, pode ocorrer hipertensão arterial, em geral leve e reversível, quando a droga é administrada em associação a drogas simpaticomiméticas ou adrenérgicas, como fenilpropanolamina, pseudoefedrina, dopamina, adrenalina, noradrenalina e outras. Evitar a ingestão de grandes quantidades de alimentos contendo tiramina (p. ex., queijos maturados, extrato de leveduras, bebidas alcoólicas não destiladas e produtos de soja fermentados, como molho de soja).

Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação. Ocorre toxicidade de embriões de ratos e de camundongos. A linezolida é excretada no leite de ratas lactantes em concentrações semelhantes às plasmáticas, evitar na lactação.

Comentários

- Atinge concentrações urinárias adequadas e boas concentrações no líquido cerebrospinal.

Rifamicina

Genérico. Rifamicina.

Apresentações. Fr com 20 mL com 10 mg/mL (solução tópica).

Nomes comerciais e apresentações. Rifocina M® (amp de 1,5 e 3 mL com 75 e 150 mg respectivamente), Rifocina IV® (amp de 3 mL com 750 mg).

Espectro. Boa atividade contra *Streptococcus pneumoniae* e *Streptococcus* sp., assim como contra *Staphylococcus* sp. Ativo contra *Mycobacterium tuberculosis*. Não tem boa atividade contra *Enterococcus* sp., *Clostridium* sp. e germes Gram-negativos.

Usos. Alternativa parenteral para pacientes que não podem usar rifampicina por VO ou enteral (basicamente, na tuberculose e como droga adjunta nas estafilococcias não responsivas ao tratamento usual). Inadequada para tratamento de meningites (baixa penetração no líquido cerebrospinal).

Contraindicações. Uso concomitante de amprenavir, saquinavir, ritonavir (e possivelmente de outros inibidores da protease).

Posologia

- 10-30 mg/kg/dia, EV, divididos de 8/8 ou de 12/12 h.

Modo de administração. IM ou infusão EV. A forma disponível para administração em infusão EV apresenta-se em ampolas de 10 mL, que devem ser diluídas em soros fisiológico ou glicosado, observando-

-se uma concentração final de 1-5 mg/mL. Infundir em 30-180 min.

Estabilidade. A solução para infusão EV é estável por até 24 h, à temperatura ambiente, após a diluição.

Incompatibilidades. Soluções ácidas (aminoácidos, derivados da tetraciclina e etionamida e heparina).

Parâmetros farmacocinéticos

- *Biotransformação:* metabolismo hepático, sofre circulação êntero-hepática.
- *Ligação a proteínas plasmáticas:* 80%.
- *Meia-vida:* 3-4 h; prolongada na IH; 1,8-11 h na doença renal terminal.
- *Eliminação:* urina (~30%) e fezes (60-65%) como droga inalterada.

Ajuste para função hepática e renal. Dado não disponível. É provável que não seja necessário realizar ajustes ou que apenas seja necessário ajustar quando os níveis de função renal forem muito baixos, pois a principal via de excreção é a biliar.

Efeitos adversos. Geralmente é bem tolerada. Pode ocorrer hipersensibilidade, com erupções cutâneas, e, raramente, edema de glote e anafilaxia. Distúrbios gastrintestinais, como náuseas, vômitos, diarreia e hepatotoxicidade (aumento das transaminases e hiperbilirrubinemia) podem ocorrer. A droga pode corar a pele, a urina, as lágrimas (e lentes de contato) e as mucosas, de cor laranja ou vermelho-alaranjada.

Interações. Têm sido relatadas alterações no metabolismo dos anticoagulantes, hipoglicemiantes orais, digitálicos e anticoncepcionais orais.

Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação. Não recomendada na lactação.

Comentários

- Diferentemente da rifampicina, não tem boa penetração no SNC.
- Não deve ser usada isoladamente no tratamento de infecções bacterianas, especialmente nas estafilocóccias, pois, nessa situação, ocorre rápido desenvolvimento de resistência.
- O uso tópico está contraindicado por não haver estudos adequados, pela seleção de germes resistentes e pelo risco de reações adversas.

Tigeciclina

Nome comercial. Tygacil®.

Apresentação. Fr-amp com 50 mg.

Espectro. Ativa contra cocos Gram-positivos em geral, incluindo estafilococos resistentes à oxacilina, estafilococos com redução de sensibilidade à vancomicina, enterococos resistentes à vancomicina, estreptococos em geral, pneumococos; enterobactérias produtoras ou não de β-lactamases cromossomais ou de espectro estendido (com exceção de *Proteus* sp. e *Providencia* sp.), *Listeria* sp., *Haemophilus* sp., *Aeromonas* sp., *Moraxella* sp., gonococos, meningococos, *Acinetobacter* sp. (inclusive cepas resistentes a carbapenêmicos), *Salmonella* sp., *Shigella* sp., *Pasteurella* sp., *Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia* e anaeróbios em geral. Não tem atividade confiável contra *Pseudomonas aeruginosa*.

Usos. Infecções intra-abdominais complicadas, infecções complicadas da pele e dos tecidos moles; infecções por germes multirresistentes.

Contraindicação. Hipersensibilidade aos componentes da fórmula.

Posologia. 100 mg na primeira dose. Depois, 50 mg, cada 12 h, por via EV.

Incompatibilidades. Anfotericina B, clorpromazina, metilprednisolona e voriconazol não devem ser administrados simultaneamente pelo mesmo equipo.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Biotransformação:* metabolismo hepático.

- *Ligação a proteínas plasmáticas:* 71-89%.
- *Meia-vida:* 27 h após dose única; 42 h com doses múltiplas.
- *Eliminação:* urina (33%, 22% inalterada) e fezes (59%, inalterada principalmente).

Ajuste para função hepática e renal. Na disfunção hepática leve a moderada, não é necessário ajuste; em pacientes Child-Pugh C, a primeira dose segue sendo de 100 mg, seguindo-se manutenção com 25 mg, a cada 12 h. Não é necessário ajuste na IR.

Reposição na diálise. Não é necessária na hemodiálise.

Efeitos adversos. Náuseas e vômitos, que cedem ao longo do tratamento; diarreia, constipação, flebite, aumento de transaminases e bilirrubinas, aumento do tempo de tromboplastina parcial ativado e do tempo de protrombina, prurido, reações alérgicas, anorexia, dor abdominal, dispepsia, cefaleia.

Interações. A tigeciclina pode reduzir a eficácia dos contraceptivos orais.

Gestação e lactação. Categoria de risco D na gestação. Por ser derivada das tetraciclinas, a tigeciclina está contraindicada na gestação. A tigeciclina é excretada no leite de animais de laboratório, mas não é absorvida. Não se sabe se é excretada no leite humano.

REFERÊNCIAS

Bambeke FV, Michot JM, Eldere JV, Tulkens PM. Quinolones in 2005: an update. Clin Microbiol Infect. 2005;11(4):256-80.

Barros E, Machado A, Bittencourt H, Caramori ML, Sprinz E. In: Antimicrobianos: consulta rápida. 4. ed. Porto Alegre: Artmed; 2008.

Cunha BA. Vancomycin revisited: a reappraisal of clinical use. Crit Care Clin. 2008;24(2):393-420.

Diekema DJ, Jones RN. Oxazolidinone Antibiotics. Lancet. 2001;358(9297):1975-82.

Hurst M, Lamb HM, Scott LJ, Figgitt DP. Levofloxacin: an update review of its use in the treatment of bacterial infections. Drugs. 2002;62(14):2127-67.

Imahara SD, Nathens AB. Antimicrobial strategies in surgical critical care. Curr Opin Crit Care. 2003;9(4):286-91.

Kattan JN, Villegas MV, Quinn JP. New developments in carbapenems. Clin Microbiol Infect. 2008;14(12):1102-11.

Kollef MH, Fraser VJ. Antibiotic resistance in the intensive care unit. Ann Intern Med. 2001;134(4):298-314.

Lacy CF, Armstrong LL, Goldman MP, Lance LL. Drug information handbook international. 17th ed. Ohio: Lexi-Comp.; 2008-2009.

Livornese LL, Slavin D, Gilbert B, Robbins P, Santoro J. Use of antibacterial agentes in renal failure. Infect Dis Clin North Am. 2004;18(3):551-79.

Lode H. Management of serious nosocomial bacterial infections: do current therapy options meet the need? Clin Microbiol Infect. 2005;11(10):778-87.

Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. Principles and practice of infectious diseases. 6th ed. Philadelphia: Elsevier; 2005. cap. 16-39, p. 242-562.

Michalopoulos A, Falagas ME. Colistin and polymyxin B in critical care. Crit Care Clin. 2008;24(2):377-91.

Neuhauser MM, Weinstein RA, Rydman R, Danziger LH, Karam G, Quinn JP. Antibiotic resistance among gram-negative bacili in us intensive care unit: implications for fluoroquinolone use. JAMA. 2003;289(7):885-8.

Park MA, Li JTC. Diagnosis and management of penicillin allergy. Mayo Clin Proc. 2005;80(3):405-10.

Reese RE, Betts R. Antibiotic use. In: Betts R, Chapman S, Penn R, editors. Reese and Betts: a practical approach to infectious diseases. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2003. cap. 27, p. 969-1153.

Rubin BK. Immunomodulatory properties of macrolideos: overview and historical perspective. Am J Med. 2004;117(9A):2S-4S.

Sweetman SC. Martindale Guía completa de consulta fármaco-terapéutica. 2. ed. Barcelona: Pharma; 2006.

Weed HG. Antimicrobial prophilaxis in the surgical patient. Med Clin North Am. 2003;87(1):59-75.

Zetola N, Francis JS, Nuemberger EL, Bishai WR. Community-acquired meticillin-resistant sthaphylococus aureus: an emerging threat. Lancet Infect Dis. 2005;5(5):275-86.

Zhanel GG, Homenuik K, Nichol K, Noreddin A, Vercaigne L, Embil J. The glycylcyclines. A comparative review with the tetracyclines. Drugs. 2004;64(1):63-88.

31 ANTIFÚNGICOS

Eduardo Sprinz
Marcelo W. Jeffman

A semelhança estrutural das células fúngicas com as dos mamíferos e a resistência de suas paredes explicam por que são poucos os antifúngicos atualmente disponíveis e por que muitos são consideravelmente mais tóxicos do que os agentes antibacterianos. Entretanto, nos últimos anos, com a modernização da medicina, com os transplantes de órgãos sólidos e com o aumento do número de indivíduos com imunossupressão (iatrogênica ou adquirida), ocorreu um significativo aumento das doenças fúngicas, principalmente aquelas associadas à maior morbimortalidade. Nesse contexto, houve um importante impulso para o desenvolvimento dos antifúngicos.

ANFOTERICINA B

Antifúngico poliênico de amplo espectro, a anfotericina B é a droga de referência para o tratamento das micoses invasivas.

A anfotericina B liga-se aos esteróis (primariamente o ergosterol) da membrana celular dos fungos sensíveis, levando a alterações de permeabilidade (com perda de eletrólitos e de macromoléculas) e à morte celular.

Tem como principal limitação do seu uso a ocorrência de efeitos adversos, como nefrotoxicidade, hipopotassemia, hipomagnesemia e reações infusionais com tremores, mal-estar e cianose.

Na década de 1990, surgiram as chamadas formulações lipídicas de anfotericina B (FLAB), cujo desenvolvimento objetivou reduzir os efeitos adversos e aumentar o potencial terapêutico. Há três FLABs disponíveis no momento: anfotericina B em complexo lipídico (ABCL), anfotericina B em dispersão coloidal (ABDC) e anfotericina B lipossomal (ABLS). A tecnologia envolvida na produção dessas FLABs é cara, tornando essas preparações muito dispendiosas. Todas são menos nefrotóxicas do que a anfotericina B convencional, sendo que a ABCL e, principalmente, a ABLS também apresentam redução de outros efeitos adversos. A ABDC causa mais reações durante a infusão do que a convencional. Quase todos os estudos comparativos mostraram eficácia equivalente entre a anfotericina B convencional e as formulações lipídicas, embora alguns tenham sugerido superioridade da lipossomal em relação à convencional no tratamento empírico de neutropênicos febris e na histoplasmose em pacientes com AIDS. O perfil de toxicidade favorável e a eficácia demonstrada

das preparações lipídicas, especialmente da lipossomal, tornam seu uso muito atraente. No entanto, os custos extremamente elevados do tratamento impedem o uso amplo e exigem critérios muito claros para o emprego.

IMIDAZÓLICOS

Esse grupo de medicamentos atua inibindo a síntese do ergosterol, componente essencial da membrana celular fúngica.

O *miconazol* é usado topicamente, e seu emprego sistêmico foi praticamente abandonado devido à toxicidade. É ativo contra todos os fungos patogênicos e oportunistas, exceto *Aspergillus* e *Phycomycetes*. Raramente desenvolve resistência adquirida.

O *cetoconazol* apresenta características favoráveis, agindo sistemicamente após absorção oral e apresentando menos efeitos indesejáveis. O cetoconazol tem sido útil no tratamento ambulatorial de diversas micoses (criptococose não meníngea, candidíase superficial resistente ao tratamento tópico, incluindo esofagite, blastomicose, paracoccidioidomicose, histoplasmose localizada e cromomicose, entre outras), mas o itraconazol e o fluconazol o têm substituído na maioria dos casos por serem mais eficazes e menos tóxicos.

O *fluconazol* apresenta espectro de ação similar ao do cetoconazol, mas pode ser ativo em infecções que não respondam a ele. Está disponível para uso intravenoso e oral com boa absorção, excelente penetração liquórica e cerebral, meia-vida longa e excreção renal. É tão efetivo quanto a anfotericina B em casos leves de meningite criptocócica (em pacientes com HIV) e de candidíase sistêmica (em pacientes não neutropênicos, incluindo recém-nascidos). Também é eficaz em dermatomicoses, candidíase vaginal e mucosa (inclusive em esofagites não responsivas a cetoconazol) e meningite por *Coccidioides immitis* (em que é a droga de primeira opção). O fluconazol é indicado para o tratamento de manutenção de meningites criptocócicas por ser eficaz, mais prático e menos tóxico do que a anfotericina B; também é considerado a droga de escolha para tratamento de infecções urinárias por *Candida* sp. O fluconazol é efetivo para reduzir episódios de candidíase oral em pacientes com HIV, podendo ainda ser eficaz na profilaxia primária da criptococose nessa população de pacientes; no entanto, o risco de desenvolvimento de resistência faz com que esses usos não sejam recomendados como rotina.

O itraconazol apresenta maior espectro de ação do que o cetoconazol e o fluconazol, incluindo *Aspergillus* e *Sporothrix*. Pode ser ativo contra cepas de *Candida* resistentes a esses azólicos. Tem meia-vida longa e boa biodisponibilidade oral, mas só na presença de ácido ocorre absorção completa. Na histoplasmose, o itraconazol é eficaz no tratamento e na prevenção de recorrência em pacientes imunocomprometidos, sendo uma alternativa mais prática e menos tóxica do que a anfotericina B. Na histoplasmose disseminada grave, a tendência é iniciar o tratamento com anfotericina B, passando para itraconazol após melhora das condições do paciente. É ativo contra *Aspergillus,* mostrando-se tão eficaz quanto a anfotericina B em aspergiloses localizadas

e invasivas e, também, no combate a fungos refratários a ela. A maioria dos autores indica iniciar o tratamento com anfotericina B nos casos graves. Na paracoccidioidomicose, o itraconazol é a droga de escolha, pois produz, em seis meses, resultados equivalentes aos de 12-18 meses de uso do cetoconazol. É eficaz em todas as formas de esporotricose, sendo a primeira escolha na doença linfocutânea e extracutânea. Outras indicações incluem cromomicose, coccidioidomicose não meníngea, feoifomicose e pseudalesqueríase.

O *voriconazol* é um triazólico com excelente atividade *in vitro* contra diversas espécies de fungos clinicamente significativos, incluindo algumas resistentes à anfotericina B (*Fusarium, Scedosporium*) e ao fluconazol (*Aspergillus, Cryptococcus neoformans, Candida krusei* e outras espécies de *Candida*). Uma de suas características mais interessantes é a de ter apresentações para uso endovenoso e oral, a última com excelente biodisponibilidade.

EQUINOCANDINAS

As equinocandinas são antifúngicos que atuam inibindo a síntese do glucano, componente essencial da parede celular.

O primeiro representante disponível comercialmente foi a caspofungina e posteriormente foram lançadas a micafungina e a anidulafungina. São fungicidas, mas seu espectro é relativamente estreito, incluindo *Candida* sp. (com exceção de *C. guillermondii*) e *Aspergillus* sp. Sua atividade contra fungos filamentosos é baixa e irregular, e o *Cryptococcus neoformans* é resistente. A caspofungina é muito bem tolerada, e seus principais usos são no tratamento da candidemia e como alternativa nas aspergiloses invasivas. Uma característica interessante é o sinergismo ou a soma de efeito quando se associa caspofungina a outros antifúngicos, como anfotericina B, voriconazol e terbinafina.

TERBINAFINA

A terbinafina é uma alilamina fungicida que atua inibindo a epoxidação do esqualeno, produzindo bloqueio da síntese do ergosterol.

Tem amplo espectro de atividade, incluindo fungos filamentosos, dimórficos, dematiáceos, dermatófitos e algumas leveduras. Inicialmente desenvolvida para o tratamento de micoses superficiais, a terbinafina vem sendo empregada no tratamento de infecções profundas, em monoterapia ou, mais frequentemente, em associação a outros antifúngicos. Com anfotericina B, a terbinafina pode exibir sinergismo, indiferença, efeito aditivo ou mesmo antagonismo, dependendo do modelo e da espécie de fungo.

A terbinafina está disponível para uso tópico ou oral, sendo eficaz no tratamento de micoses superficiais e de unhas. Segundo a British Society for Medical Mycology, é a droga oral de escolha para o tratamento das onicomico-

ses por dermatófitos, determinando 80-95% de cura. A terbinafina tem baixa atividade contra *Candida albicans*, não sendo adequada para o tratamento de infecções por esse fungo.

GRISEOFULVINA

A griseofulvina tem emprego limitado, pois seu espectro se limita aos dermatófitos *Microsporum*, *Epidermophyton* e *Tricophyton*.

É produzida por fungos da espécie *Penicillium*, e sua ação é essencialmente fungistática por inibição da mitose.

É efetiva para o tratamento de onicomicoses, mas tem sido substituída por fluconazol, itraconazol e terbinafina, que apresentam esquemas de administração mais cômodos e maior eficácia. Sua principal indicação é no tratamento da *Tinea capitis*, para o qual é a droga de escolha.

Anfotericina B (desoxicolato)

Genérico. Anfotericina B.
Apresentação. Fr com 50 mg.
Nome comercial. Fungizol®.
Apresentação. Fr-amp com 50 mg.
Espectro. Ativa contra *Candida* sp. (*C. lusitaneae* e *C. gulliermondi*, muitas vezes, são resistentes), *Cryptococcus neoformans, Blastomyces dermatitidis, Histoplasma capsulatum, Torulopsis glabrata, Coccidioides immitis, Paracoccidioides brasiliensis, Aspergillus* sp., *Trichosporon beigelii, Zygomycetes* e outros agentes da mucormicose. *Pseudallescheria boydii, Sporothrix schenckii* e *Fusarium* sp. têm suscetibilidade variável. *Cladosporium carrionii* e *Fonsecaea pedrosoi* são resistentes. Atividade limitada contra *Leishmania brasiliensis, Leishmania donovani* e *Naegleria fowleri*.
Usos. Candidíase, criptococose, aspergilose invasiva, blastomicose pulmonar grave ou extrapulmonar, histoplasmose pulmonar grave, crônica ou disseminada; coccidioidomicose grave, extrapulmonar ou em pacientes com insuficiência renal (IR) crônica, imunodeprimidos, nos neonatos e nas gestantes; esporotricose cutânea que não respondeu a outro tratamento ou em doença pulmonar, osteoarticular, do sistema nervoso central (SNC) e disseminada; paracoccidioidomicose resistente a outros agentes, infecções invasivas por *Fusarium* sp; mucormicose, aspergilose invasiva, esporotricose extracutânea e criptocose; tratamento empírico de pacientes neutropênicos, com febre persistente apesar do uso de antibióticos.
Contraindicação. Lactação.

Posologia

A dose varia com a doença em tratamento. Para a maioria dos casos, usa-se 0,5-1 mg/kg/dia ou 1-1,5 mg/kg em dias alternados. Em infecções graves por fungos pouco sensíveis (como na aspergilose e na mucormicose) ou em infecções do SNC, pode-se usar 1,5 mg/kg/dia. A administração em infusão contínua pode reduzir a nefrotoxicidade e permite doses de até 2 mg/kg/dia.

Adultos

- *Aspergillus*: 0,6-0,7 mg/kg/dia, por 3-6 meses.
- *Blastomicose*: dose total de 2 g para doença meníngea ou pulmonar grave, ou outras formas de doença em pacientes imunodeprimidos.
- *Cândida*: candidemia: 0,6-1 mg/kg/dia, até 14 dias após a última hemocultura positiva e resolução dos sinais e sintomas; crônica ou disseminada: 0,6-0,7 mg/kg/dia, por 3-6 meses, com resolução clínica e por imagem da lesão; esofágica: 0,3-0,7 mg/kg/dia, por 14-21 dias; cistite: irrigação vesical (com 50 µg/mL em água destilada) instilada em cateter de três vias, de 6 em 6 h, com permanência de 30-90 min, ou contínua por 5-10 dias, ou até culturais negativos. Por exigir uso de sistema aberto de sondagem vesical, aumenta o risco de infecções urinárias, devendo ser evitada. Endocardite: 0,6-1 mg/kg/dia, com ou sem flucitosina na primeira semana, por, pelo menos, 2 meses. Endoftalmite: 0,7-1 mg/kg/dia, com ou sem flucitosina, por, pelo menos, 4 semanas (pode ser administrada 10 µg/0,1 mL de água destilada intravítrea em associação). Meningite: 0,7-1 mg/kg/dia, com ou sem flucitosina, por, pelo menos, 4 semanas. Osteomielite: 0,5-1 mg/kg/dia, por 6-10 semanas.
- *Coccidioidomicose*: dose total de 1-1,5 g na maioria dos casos e 2,5 a 3 g ou mais em imunodeprimidos e em pacientes com meningite ou com doença recidivante. Em doença meníngea, usar a dose EV associada à intratecal. Em pacientes com AIDS, usar dose de manutenção (até reconstituição imunológica), com 50-80 mg/semana, nos casos de meningite.
- *Criptococose, meningoencefalite*: dose de 0,5-0,7 mg/kg/dia, associada à flucitosina 150 mg/kg/dia, por 6 semanas. Em pacientes com AIDS, usar 0,7-1 mg/kg/dia, por 6-10 semanas, com ou sem flucitosina 100 mg/kg/dia (dose de 0,7 mg/kg/dia de anfotericina B), por 14 dias e, após trocar para fluconazol, ou de forma contínua por 6-10 semanas. Após, manutenção (se não houver azólico disponível) de 1-1,5 mg/kg, a cada 3 dias, por, pelo menos, 1 ano (se recuperação imunológica com CD4 > 150 cél/mm^3); pulmonar não grave, 0,5-0,7 mg/kg/dia (com flucitosina), por 2 semanas; na AIDS, 0,5-1 mg/kg/dia.
- *Cromomicose ou feoifomicose*: 0,7-1 mg/kg/dia, em combinação com azólico.
- *Esporotricose*: 0,5 mg/kg/dia, com dose total de 2 g; mudar para azólico VO como terapia supressiva.
- *Histoplasmose*: 0,5-1 mg/kg/dia, com dose total de, pelo menos, 15 mg/kg e manutenção com itraconazol indefinidamente (imunodeprimidos). Meningoencefalite: tratamento supressivo com fluconazol. Como alternativa, manutenção com 50-80 mg de anfotericina B, 1-2x/semana; se não, utilizar azólico.
- *Mucormicose*: 1-1,5 mg/kg/dia.
- *Leishmaniose*, na tegumentar americana: 1 mg/kg, em dias alternados (dose máxima diária de 50 mg), dose total de 1,2-1,8 g; no calazar (leishmaniose visceral): 1 mg/kg/dose (até 50 mg/dia), com dose total de 15-25 mg/kg. Profilaxia após transplante de medula óssea: pode ser utilizada logo após, na dose de 0,1-0,25 mg/kg/dia para reduzir o risco de micose invasiva. Intratecal: 0,05-0,1 mg, diluídos em 5 mL ou mais de líquido cerebrospinal, até 0,5 mg, para aplicações 3x/semana, ou até 0,3 mg, para aplicações diárias (é tóxico e reservado para situações especiais quando não pode ser utilizada via sistêmica).

Modo de administração. Não há necessidade de dose-teste. A infusão EV pode

ser obtida por diluição do pó liofilizado em soro glicosado, observando-se uma concentração final de 0,1 mg/mL para administração em veia periférica. Administrar ao longo de 4-6 h, ou por infusão contínua. Para pacientes em restrição hídrica, pode-se utilizar uma concentração máxima de 1 mg de anfotericina B por mL de solução, infundindo-se por veia central.

Estabilidade. A solução reconstituída é estável por 24 h em temperatura ambiente e por até sete dias sob refrigeração. Após a diluição, a solução mantém a estabilidade por 24 h à temperatura ambiente e por 48 h sob refrigeração. Durante o armazenamento, o pó liofilizado e as soluções devem ser protegidos da luz e do calor excessivos e mantidos sob refrigeração. Exposições rápidas à luz por períodos inferiores a 24 h não alteram significativamente a potência da droga.

Incompatibilidades. Água bacteriostática e cloreto de sódio. Não misturar com outros medicamentos, incluindo eletrólitos, vitaminas, corticoides, anestésicos e anticoagulantes.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Pico plasmático:* 1 h.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: 90%.
- *Meia-vida*: bifásica: inicial de 15-48 h; terminal de 15 dias.
- *Eliminação*: urina (2-5% na forma biologicamente ativa); ~40% eliminado em um período de 7 dias.

Ajuste para função hepática e renal. Não é necessário ajuste na IH. Não necessita de ajuste em IR prévia. Se ocorrer aumento da creatinina causada pela anfotericina B, reduzir a dose em 50% ou administrar dose total em dias alternados.

Reposição na diálise. Não é removida por hemodiálise ou por diálise peritoneal.

Efeitos adversos. Variam com a via de administração. Se for intratecal, febre, mielite transversa e cefaleia; intra-articular, irritação e dor; intraperitoneal, irritação, dor e fibrose peritoneal; intraocular, lesão retiniana. No uso EV, pode haver reação de hipersensibilidade com febre (80%), calafrios, broncoespasmo e anafilaxia (ver, a seguir, em Comentários, como diminuir esse efeito). A toxicidade renal é um fenômeno praticamente universal, podendo ocorrer de forma idiossincrásica com necrose tubular aguda (rara) ou com o acúmulo de dose (mais de 80% no uso prolongado), acidose tubular renal, espoliação renal de potássio e de magnésio, anemia hipocrômica e normocítica, trombocitopenia, leucopenia, eosinofilia, cefaleia e prostração. Mais raramente, sensação de queimadura plantar (raro), convulsões, náuseas, vômitos, gastrenterite hemorrágica, IH aguda, gosto metálico na boca, toxicidade cardíaca direta, hipotensão ou hipertensão, deterioração da função pulmonar e edema pulmonar, perda auditiva, diabete insípido e flebite.

Interações. Uso concomitante de aminoglicosídeos, ciclosporina, pentamidina, tenofovir, foscarnet e cidofovir aumenta o risco de nefrotoxicidade. Aumenta a chance de hipocalemia com corticosteroides. O digitálico pode ter sua toxicidade aumentada devido à hipocalemia induzida pela anfotericina B. Os bloqueadores neuromusculares têm sua atividade aumentada. Antagonismo de ação com derivados imidazólicos (tais como cetoconazol e miconazol).

Gestação e lactação. Provavelmente, atravessa a barreira placentária. Categoria de risco B na gestação. É contraindicada na lactação.

Comentários

- Pouca penetração no líquido cerebrospinal, no humor vítreo e no líquido amniótico normais.
- Uma sobrecarga hídrica com cloreto de sódio antes da infusão diminui a toxici-

dade renal, e o uso de 1 UI de heparina por mL de solução diminui a incidência de flebite. A adição de 0,7 mg/kg de hidrocortisona na infusão pode abolir os calafrios e a febre, mas o uso crônico pode imunodeprimir ou levar à insuficiência adrenal iatrogênica.

- O uso de fentanila na administração intratecal reduz a cefaleia. O uso de antihistamínicos (como difenidramina) e de antitérmicos (como acetaminofeno) ou de anti-inflamatórios (como naproxeno) antes do início da infusão podem reduzir ou eliminar as reações associadas à sua administração sistêmica. Se ocorrerem calafrios, interromper a infusão e administrar 1 mg/kg, EV, de meperidina.
- Casos de aumento progressivo na creatinina: o aumento do intervalo entre as doses (a cada 2-3 dias) ou a diminuição de 50% da dose consegue estabilizar a função renal em alguns casos.
- Apresenta sinergismo de ação com flucitosina. Pode apresentar sinergismo, em determinadas situações, com caspofungina.

Anfotericina B (complexo lipídico)

Nome comercial. Abelcet®.
Apresentação. Fr com 100 mg em 20 mL.
Usos. Pacientes com indicação de uso de anfotericina B que apresentam toxicidade à preparação convencional, e em infecções por *Aspergillus*.
Contraindicação. Lactação.
Posologia. De 2,5-5 mg/kg/dia, em infusão única.
Modo de administração. EV. Concentração final de 1 mg/mL de soro glicosado 5% (concentração máxima de 2 mg/mL em pacientes com restrição hídrica). Administrar na velocidade de 2,5 mg/kg/h. Se o tempo de infusão for superior a 2 h, agitar a bolsa a cada 2 h.
Estabilidade. A solução diluída é estável por 48 h sob refrigeração ou por 6 h à temperatura ambiente.
Incompatibilidades. Água bacteriostática e cloreto de sódio. Não misturar com outros medicamentos ou eletrólitos.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Meia-vida*: ~24 h.
- *Eliminação*: aumentada com doses altas.

Ajuste para função hepática e renal. Não necessita de ajuste nessas condições.
Reposição na diálise. Não necessita, pois não é removida, assim como a anfotericina B desoxicolato.
Efeitos adversos. Ver Anfotericina B desoxicolato. Menor taxa de nefrotoxicidade do que com anfotericina B convencional e menos calafrio, tremor e febre; ainda assim, calafrio, febre e aumento de creatinina e IR ocorrem com frequência. Outras alterações incluem hipotensão, cefaleia, *rash*, hipocalemia, acidose, dor abdominal, náusea e vômitos. Raramente ocorrem dispneia e insuficiência respiratória.
Interações. Ver Anfotericina B desoxicolato.
Gestação e lactação. Categoria de risco B na gestação. Lactação contraindicada.

Comentários

- Semelhantes às observações para anfotericina B convencional, com possibilidade de anafilaxia.
- Em pacientes neutropênicos que estejam recebendo transfusões de leucócitos, não usar a mesma linha de infusão.
- Considerar a existência de recursos para tratamento de anafilaxia nos locais em que forem feitas as infusões iniciais.

Anfotericina B (dispersão coloidal)

Nome comercial. Amphocil®.
Apresentações. Fr com 50 ou 100 mg.
Espectro. O mesmo da anfotericina B convencional.

Usos. Pacientes com indicação de anfotericina B que tenham apresentado nefrotoxicidade, principalmente em infecções por espécies de *Aspergillus*. Também como uso investigacional na cândida invasora grave.
Contraindicação. Lactação.
Posologia. 3-4 mg/kg/dia (aplicar 1 mg/kg/h), dose máxima de 7,5 mg/kg/dia. No tratamento de infecção grave por fungo filamentoso paciente em imunocomprometido, tem sido usada dose de 6 mg/kg/dia.
Modo de administração. Administrar somente por infusão EV, após reconstituir o pó liofilizado com água destilada (50 mg de anfotericina B em 10 mL do diluente) e diluir em soro glicosado. A concentração da solução final deve ser de 0,625 mg/mL, e o período de infusão deve ser de 2-6 h (velocidade de infusão inferior a 1 mg/kg/h). A infusão pode ser aumentada para até 3 mg/kg/h se for bem tolerada pelo paciente.
Estabilidade. As soluções reconstituídas e diluídas são estáveis por 24 h sob refrigeração. Compatível com soro glicosado.
Incompatibilidades. Água bacteriostática, cloreto de sódio e eletrólitos. Não misturar com outros medicamentos.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Meia-vida*: 28-29 h, prolongada com altas doses.

Ajuste para função hepática e renal. Não necessita ajuste nessas condições.
Reposição na diálise. Não necessita.
Efeitos adversos. Ver Anfotericina B desoxicolato. Menos nefrotóxica do que a anfotericina B convencional; as reações infusionais, no entanto, podem ser mais frequentes e intensas. Aconselha-se a pré-medicação com anti-inflamatórios, anti-histamínicos e corticosteroides para diminuir essas reações.
Interações. Semelhantes à anfotericina B desoxicolato.
Gestação e lactação. Categoria de risco B na gestação. A lactação é contraindicada com dados não conhecidos da secreção no leite materno.

Comentários

- Possui índice terapêutico superior à anfotericina B desoxicolato e pode ser utilizada em paciente que desenvolve IR.
- Deve-se monitorar provas de função hepática, ureia e creatinina, eletrólitos, hemograma, temperatura, sinais de hipocalemia, como cãibras, fraqueza muscular e alteração eletrocardiográfica; sobredosagem pode causar IR aguda, febre, pancitopenia, náuseas e vômitos.

Anfotericina B (lipossomal)

Nome comercial. Ambisome®.
Apresentação. Fr de 50 mg.
Espectro. Ver em Anfotericina B convencional.
Usos. Pacientes com indicação para o uso de anfotericina B e que não toleram ou tenham toxicidade à preparação convencional. Indicada na terapêutica empírica de infecção fúngica presumida, em suspeita de infecção fúngica na neutropenia febril, tratamento de criptococose e de meningite criptocócica em pacientes com HIV, no tratamento de infecções por espécies de *Aspergillus* e *Candida* e na leishmaniose visceral.
Contraindicação. Lactação.
Posologia. 1-6 mg/kg/dia. Na terapia empírica, utilizar 3 mg/kg. Para *Cryptococcus* (exceto meningite), *Aspergillus* e *Candida,* utilizar 3-5 mg/kg/dia. Na meningite criptocócica, utilizar 6 mg/kg/dia. Para leishmaniose visceral: imunocompetentes, utilizar 3 mg/kg, do primeiro ao quinto dia, e, após, no 14º e no 21º dia (considerar a repetição do tratamento para aqueles que não respondem completamente); imunodeprimidos, utilizar 4 mg/kg, do primeiro ao quinto dia, e, após, no 10º,

17º, 24º, 31º e 38º dia (considerar manutenção do tratamento com outra medicação até reconstituição imunológica).

Modo de administração. Administrar por infusão EV, após reconstituir o pó liofilizado com 12 mL de água destilada e diluir a solução inicial em soro glicosado, observando uma concentração final de 0,5 mg/mL. Infundir em 2 h (pode ser reduzida para 1 h se bem tolerada ou aumentada para 2,5 mg/kg/h, no caso de reação à medicação). Sempre utilizar filtro com poros de 5 μ/m de diâmetro (acompanha o medicamento).

Estabilidade. A solução reconstituída é estável por 72 h sob refrigeração e, após a diluição, também por 72 h sob refrigeração. Se for individualizada em seringas, é estável por até 14 dias sob refrigeração.

Incompatibilidades. Água bacteriostática e cloreto de sódio. Não misturar com outros medicamentos ou eletrólitos. Compatível com soro glicosado.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Meia-vida*: 174 h.

Ajuste para função hepática e renal. Não necessita de ajuste nessas condições.

Reposição na diálise. Não necessita.

Efeitos adversos. Semelhantes às reações da anfotericina B convencional (ver em Anfotericina B desoxicolato), mas menos frequentes e de menor intensidade. É a preparação mais bem tolerada de anfotericina B.

Interações. Ver Anfotericina B desoxicolato.

Gestação e lactação. Categoria de risco B na gestação. A secreção no leite materno não é conhecida, e a lactação é contraindicada.

Comentários

- As preparações lipídicas de anfotericina B são de eficácia semelhante à da anfotericina B desoxicolato, com menor toxicidade, especialmente renal. Ainda assim, reações anafiláticas e de hipersensibilidade podem ocorrer, principalmente nas infusões iniciais.
- Controlar função renal, eletrólitos (hipocalemia e hipomagnesemia), função hepática e hemograma. Em caso de febre ou calafrios durante a infusão, considerar pré-medicação com antitérmico, anti-histamínico e corticosteroides.

Anidulafungina

Nome comercial. Eraxis®.

Apresentação. Embalagem com 50 mg em pó com 15 mL de diluente.

Espectro. Ativo contra as espécies de *Candida*.

Usos. Na candidemia, na peritonite, em abscesso intra-abdominal e esofagite causados por *Candida*.

Contraindicações. Hipersensibilidade aos componentes da fórmula.

Posologia

- Infecção grave, dose de ataque de 200 mg no primeiro dia, seguida de manutenção com 100 mg/dia, a cada 24 h, por pelo menos 14 dias após a última cultura positiva;
- na esofagite, dose de ataque de 100 mg no primeiro dia e, após, 50 mg/dia, por pelo menos 14 dias e após 7 dias da resolução dos sintomas.

Modo de administração e estabilidade. Uso EV. Mantenha a embalagem a 25ºC. O pó deve ser reconstituído em 15 mL do diluente (álcool desidratado para injeção aquosa), com concentração de 3,33 mg/mL, e deve ficar armazenado a 25ºC (15-30). A solução reconstituída deve ser diluída em soro fisiológico ou soro glicosado 5% e utilizada em até 24 h. A solução deve ser administrada na velocidade máxima de 1,1 mg/min. A solução final pode ser mantida à temperatura ambiente por 24 h.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Ligação a proteínas plasmáticas*: 84%.
- *Metabolismo*: nenhum metabolismo hepático é observado.
- *Meia-vida*: 27 h.
- *Eliminação*: fezes (30%) e urina (<1%).

Ajuste para função renal e hepática. Não é necessário ajuste nestas condições clínicas.

Efeitos adversos. Geralmente bem tolerada. Podem ocorrer, por hipersensibilidade durante a infusão, *rash*, urticária, prurido, vermelhidão, dispneia e hipotensão (dificilmente ocorrem com velocidade de infusão inferior a 1,1 mg/mL). Eventualmente, pode ocorrer elevação nas enzimas hepáticas. Sem outras alterações frequentes até o momento.

Interações. Sem interações clinicamente significativas até o momento.

Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação; embriotoxicidade já foi demonstrada em animais de laboratório; usar somente se o benefício for superior ao risco. Usar com precaução na lactação.

Comentários

- Sua experiência clínica ainda é restrita.
- Pode apresentar sinergismo de ação com itraconazol, voriconazol, anfotericina B e terbinafina.

Caspofungina

Nome comercial. Cancidas®.

Apresentações. Fr-amp com 50 ou 70 mg.

Espectro. Ativo contra todas as espécies de *Candida* e *Aspergillus* sp.

Usos. Infecções graves (candidemia, abscesso intra-abdominal, espaço pleural, peritonite e esofagite) por *Candida*; *Aspergillus*, principalmente nos casos refratários ou de intolerância e no tratamento empírico para infecção fúngica no paciente neutropênico febril.

Contraindicação. Hipersensibilidade aos componentes da fórmula.

Posologia. Adultos: dose de ataque de 70 mg, seguida de manutenção com 50 mg/dia, a cada 24 h. Em pacientes que usam rifampicina, manter a dose de 70 mg (ver Interações). A duração do tratamento deve ser avaliada com base na resposta do paciente. Naqueles com cultura positiva, manter o tratamento até 14 dias após o último exame positivo; nos neutropênicos, manter o tratamento por, pelo menos, até 7 dias após melhora dos sintomas e resolução da neutropenia; no tratamento empírico, mantê-lo até a resolução da neutropenia. Na esofagite, por 14 dias, e por mais 7 dias após o desaparecimento dos sintomas.

Modo de administração. EV; a solução deve ser administrada, lentamente, em 1 h.

Estabilidade. Manter o frasco sob refrigeração (2-8°C). A solução reconstituída com soro fisiológico pode ser mantida sob refrigeração por 1 h antes de preparar a solução final para infusão. A solução final pode ser mantida à temperatura ambiente por 24 h, ou por 48 h sob refrigeração. A caspofungina não é estável em soluções glicosadas.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Biotransformação*: lenta; hidrólise e N-acetilação, bem como degradação espontânea.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: 97% à albumina.
- *Meia-vida*: distribuição: 9-11 h; terminal: 40-50 h.
- *Eliminação*: urina (41% como metabólitos; 1-9% na forma inalterada) e fezes (35% como metabólitos).

Ajuste para função hepática e renal. Não é necessário ajuste na IR. Na IH, ajustar conforme descrito a seguir.

- Child-Pugh 7-9: dose inicial de 70 mg e, após, 35 mg/dia.
- Sem experiência clínica em casos de doença hepática grave (Child-Pugh > 9).

Efeitos adversos. Geralmente bem tolerada. Podem ocorrer, durante a infusão, por hipersensibilidade, *rash*, prurido, vermelhidão e edema facial. Podem ocorrer, ainda, calafrios, febre, cefaleia, edema periférico, insônia, erupções cutâneas, e elevação da creatinina. Menos comumente, diarreia, vômitos, náusea, dor abdominal, elevação das enzimas hepáticas, eosinofilia, anemia, neutropenia, flebite, tremores, parestesias, mialgias, proteinúria, hematúria. Raramente, broncoespasmo, dispneia, anafilaxia e síndrome respiratória aguda grave, IH e IR.

Interações. Diminui a concentração de tacrolimus (monitorar níveis séricos). A ciclosporina aumenta o nível sérico de caspofungina, com maior incidência de hepatotoxicidade. A rifampicina reduz a concentração da caspofungina em 30%, e está indicado o uso de 70 mg diariamente. O efavirenz, a nevirapina, a fenitoína, a carbamazepina e a dexametasona podem diminuir a concentração sérica de caspofungina (considerar dose de 70 mg/dia nesses casos).

Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação; embriotoxicidade já foi demonstrada em animais de laboratório; usar somente se o benefício for superior ao risco. Usar com precaução na lactação.

Comentários

- Não atinge concentrações terapêuticas na urina.
- Sinérgica com itraconazol, posaconazol, anfotericina B e terbinafina. Pode apresentar sinergismo de ação em determinadas situações com voriconazol. Inibidores da calcineurina podem aumentar sua atividade.

Cetoconazol

Genérico. Cetoconazol.
Apresentação. Cpr de 200 mg.
Farmácia popular. Cetoconazol.
Apresentação. Cpr de 200 mg.
Nomes comerciais. Candoral®, Cetohexal®, Cetomed®, Cetomicoss®, Cetomizol®, Cetonax®, Cetoneo®, Cetonin®, Fungoral®, Ketomicol®, Ketonazol®, Micoral®, Nizonazol®, Nizoral®, Sioconazol.
Apresentação. Cpr de 200 mg; bisnaga creme de 30 g.
Espectro. Ativo contra *Candida* sp. e *Cryptococcus neoformans* (menos ativo do que fluconazol e itraconazol). Ativo contra os fungos dimórficos *Blastomyces dermatitidis, Coccidiodes immitis, Histoplasma capsulatum, Paracoccidioides brasiliensis, Sporothrix shenckii*. Também apresenta atividade contra *Pseudollescheria boydii* e *Pitiryasis versicolor* e dermatófitos.
Usos. Infecções mucocutâneas causadas por *Candida* sp. Nas dermatofitoses e na pitiríase versicolor, por via tópica ou sistêmica. Alternativa para o tratamento de blastomicose, histoplasmose, paracoccidioidomicose e pseudalesqueríase não meníngeas, em pacientes imunologicamente competentes, e para candidíase mucocutânea crônica, esofágica e candidúria.
Contraindicação. Uso concomitante de derivados do ergot.

Posologia

- De 200 (de preferência) a 400 mg/dia (até 800 mg), em dose única diária.
- Paracoccidioidomicose: 200-400 mg/dia, por 6 meses.
- Blastomicose: 400-800 mg/dia, por 6-12 meses.
- Histoplasmose não meníngea: 400 mg/dia, por 10-14 dias.
- Candidíase vulvovaginal: 200-400 mg/dia, por 5 dias.
- Candidíase oroesofágica: 200 mg/dia, por 14 dias.

- Coccidioidomicose refratária: 600-800 mg/dia.
- Pitiríase versicolor: dose única de 400 mg (pode ser repetido mensalmente, pois a recorrência é comum).

Modo de administração. VO, deve ser administrado com alimento. Ele requer um meio ácido para sua absorção e bebidas com pH baixo (refrigerantes tipo cola, sucos cítricos) aumentam a biodisponibilidade. A tolerância pode ser aumentada com a ingestão da medicação com alimentos, ao deitar, ou em doses divididas.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção oral:* é rápida (~75%).
- *Pico plasmático:* 1-2 h.
- *Biotransformação*: metabolismo hepático, formando metabólitos inativos.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: 93-96%.
- *Meia-vida*: inicial: 2 h; terminal: 8 h.
- *Eliminação*: fezes (57%) e urina (13%).

Ajuste para função hepática e renal. O ajuste da dose deve ser considerado na IH, mas não há orientações específicas. Não requer ajuste na IR.

Reposição na diálise. Não é removida por hemodiálise ou por diálise peritoneal.

Efeitos adversos. Os mais comuns são náuseas, vômitos, anorexia e dor abdominal (até 10-20%). Aumento de transaminases (5-10%), hepatite (1/10.000 pacientes) e necrose hepática fatal podem ocorrer. Prurido (2%), exantema alérgico (4-10%) e febre ocorrem menos comumente. Depressão e alterações endócrinas (diminuição do cortisol e testosterona), reversíveis com a parada da droga (principalmente com doses mais elevadas, tempo de tratamento prolongado e uso associado ao inibidor do CIP3A4 – ver Interações), como irregularidade menstrual na mulher e ginecomastia, diminuição da libido, impotência e oligospermia no homem podem ocorrer. Supressão adrenal (diminuição do ACTH) também está descrita nesse cenário clínico.

Interações. Evitar o uso de bloqueadores da bomba de prótons e bloqueadores H2, pois impedem a absorção do cetoconazol; didanosina e antiácidos devem ser utilizados 2 h antes ou 1 h após a sua administração. Não administrar em associação à rifampicina, pois ela induz o seu metabolismo de forma imprevisível. Os anti-histamínicos terfenadina e astemizol (prolongamento do intervalo QT e risco de *torsade de pointes*) e a cisaprida não podem ser utilizados de forma associada (risco de arritmia maligna). Não utilizar em associação aos alcaloides do ergot (risco de ergotismo). Fenitoína, fenobarbital, carbamazepina, erva-de-são-joão (hipérico), nevirapina e efavirenz diminuem sua concentração sérica. No entanto, inibidores do CIP450, isoenzima 3A4, principalmente, ritonavir e atazanavir, aumentam seus níveis terapêuticos, assim como a eritromicina. O cetoconazol eleva a concentração de diversas drogas. Deve-se evitar ao máximo o uso associado a inibidores do canal de cálcio, pois eles podem se acumular de forma perigosa. Os benzodiazepínicos (exceto aqueles não metabolizados pelo CIP 3A4, como o lorazepam) não devem ser utilizados concomitantemente. Os inibidores da 5-fosfodiesterase devem ter sua dose máxima reduzida: sildenafil para 25 mg, a cada 48 h, tadalafil para 10 mg, a cada 3 dias, e vardenafil para 5 mg, a cada 24 h. As estatinas (exceto pravastatina e fluvastatina) têm suas concentrações aumentadas (risco maior de toxicidade muscular). Pode aumentar os níveis séricos da digoxina. Os imunossupressores (ciclosporina, tacrolimus e sirolimus) apresentam aumento de concentração e devem ter seus níveis séricos monitorados para ajuste de dose. Aumenta a chance de hipoglicemia em quem utiliza antidiabéticos

orais e glitazonas. Usar antiarrítmicos, como amiodarona, quinidina e mexiletina, com cautela. Aumenta os níveis séricos de anticoagulantes orais, aminofilina, propranolol, citalopram, sertralina, antidepressivos tricíclicos, venlafaxina, fluoxetina, paroxetina, risperidona, tioridazina e mirtazapina. Diminui os níveis séricos da rifampicina e pode diminuir a eficácia de anticoncepcionais orais. Codeína e tramadol têm seus níveis séricos diminuídos.

Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação. Usar somente se extremamente necessário. Teratogênico em ratos. Na lactação, não está recomendado.

Comentários

- Seu uso diminuiu muito com o surgimento dos triazólicos, que apresentam menor toxicidade e menos interações medicamentosas.
- Atualmente, pode ser considerada droga de segunda linha.
- Não atinge concentrações adequadas no líquido cerebrospinal.

Fluconazol

Genérico. Fluconazol.

Apresentações. Cps com 50, 100, 150 ou 200 mg; solução para infusão com 200 mg (2 mg/mL).

Farmácia popular. Fluconazol.

Apresentações. Cps de 100 ou 150 mg.

Nomes comerciais. Candizol®, Farmazol®, Flucanil®, Flucocin®, Flucodan®, Flucol®, Flucolcid®, Flucoltrix®, Flucomed®, Fluconal®, Fluconan®, Fluconeo®, Fluconid®, Flucoton®, Flucozen®, Flucozix®, Flutec®, Pantec®, Pronazol®, Riconazol®, Triazol®, Zelix®, Zoltec®.

Apresentações. Cps com 50, 100, 150 e 200 mg.

Espectro. *Candida* sp. (*C. glabrata* muitas vezes é resistente; *C. krusei* não é sensível), *Cryptococcus neoformans* e *Coccidioides immitis*. Apresenta atividade limitada contra *Sporothrix schenkii, Histoplasma capsulatum, Blastomyces dermatitidis* e *Paracoccidioides brasiliensis*. Zigomicetos, *Fusarium* sp. e *Aspergillus* sp. são resistentes.

Usos. Candidemia, candidíase orofaríngea, esofágica, peritoneal, geniturinária, óssea e disseminada; meningite criptocócica, dermatofitoses superficiais e em certos casos de coccidioidomicose. Profilaxia de infecções fúngicas sistêmicas em pacientes pós-transplante de medula óssea. É a droga de escolha para o tratamento de manutenção da meningite criptocócica e no tratamento das infecções urinárias por cepas sensíveis de *Candida* sp.

Contraindicação. Hipersensibilidade aos componentes da fórmula.

Posologia. As doses são as mesmas para VO e EV e, geralmente, situam-se entre 200-400 mg/dia ou 3-6 mg/kg/dia (dependendo da condição para a qual estão indicadas). Em casos muito graves, pode-se usar até 12 mg/kg/dia, especialmente se houver envolvimento do SNC. *Candidíase*. Candidemia: em não neutropênicos, 400-800 mg/dia, por mais 14 dias após o último cultural positivo e a melhora dos sinais e sintomas; em neutropênicos, 6-12 mg/kg, por mais 14 dias após o último cultural positivo e a melhora dos sinais e sintomas. Candidíase oral: dose de ataque de 200 mg e manutenção com 100 mg/dia, por 10-14 dias (considerar manutenção em imunossuprimidos e em doença de repetição). Candidíase esofágica: dose de ataque de 200 mg e, após, 100 mg/dia, por 2-3 semanas. Candidíase crônica sistêmica: 6-12 mg/kg/dia, por 3-6 meses. Endoftalmite e endocardite em válvula artificial: 6-12 mg/kg/dia, por 6 semanas, após intervenção cirúrgica. Na profilaxia do transplante de medula óssea: 400 mg/dia (começar aproximadamente 3 dias antes da neutropenia e continuar até após 1 semana da resolução da neutropenia). Candidíase urinária: 200 mg/dia, por 1-2 semanas. Candidíase vaginal: dose única

de 150 mg, VO, é efetiva (não é tão efetiva quando recorrente, como mais de 4 episódios/ano). *Criptococose*. Meningite por *Cryptococcus neoformans*: ataque com 400 mg/dia em associação a 25 mg/kg, a cada 6 h, de flucitosina, por 6 semanas, ou sem flucitosina 400-800 mg/dia, por 10-12 semanas; manutenção com 200 mg/dia, indefinidamente ou até reconstituição imunológica. Em casos refratários, considerar doses de até 1.200 mg/dia. Após tratamento de ataque de 2 semanas de anfotericina B em casos não graves: transição com 400 mg/dia até resultado negativo de cultural (após, manutenção, como anteriormente citado). Criptococose pulmonar (não grave): 200-400 mg/dia, por 6-12 meses. Considerar dose de manutenção na AIDS sem reconstituição imunológica. *Coccidioidomicose*: 400 mg/dia (considerar até 1.000 mg/dia em casos de meningite), por 3-6 meses em casos não complicados e por 1 ano em infecção pulmonar crônica.

Modo de administração. VO, o alimento pode retardar o tempo para atingir o pico plasmático, mas não altera a quantidade de droga absorvida. A infusão EV deve ser feita por um período de 60-120 min (velocidade máxima de 200 mg/h).

Estabilidade. A solução apresenta-se pronta para administração. Durante o armazenamento, proteger da luz, do calor excessivo e do congelamento.

Incompatibilidades. Ampicilina, gluconato de cálcio, ceftazidima, cefotaxima, cefuroxima, ceftriaxona, clindamicina, furosemida, imipenem, ticarcilina, piperacilina. Preferencialmente, não misturar com outros medicamentos.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Pico plasmático:* 1-2 h com a administração oral.
- *Biodisponibilidade oral:* > 90%.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: 11-12%.
- *Meia-vida*: ~30 h com função renal normal.
- *Eliminação*: urina (80% como droga inalterada).

Ajuste para função hepática e renal. Não é necessário ajuste na IH. Se em dose única, não há necessidade de ajuste na IR. DCE = 50-10 mL/min: dose inicial sem modificação e, após, 50% da dose, a cada 24 h.

Reposição na diálise. Uma dose normal após hemodiálise. Pacientes em CAPD, HVVC ou HAVC, considerar 50% da dose, a cada 24 h.

Efeitos adversos. São pouco frequentes. Náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal, alteração do paladar; alteração transitória das provas de função hepática, colestase hepática e necrose hepática (casos raros), hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia e hipopotassemia; cefaleia e trombocitopenia, particularmente em pacientes com AIDS; exantema alérgico (1%) e eosinofilia; muito raramente, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica e anafilaxia.

Interações. É um inibidor do CIP3A4 e do CIP2C8\9; drogas que são metabolizadas por essas vias podem ter seus níveis séricos aumentados. Não utilizar cisaprida, pimozida, terfenadina e astemizol (prolongamento do intervalo QT e risco de *torsade de pointes*). Evitar a utlização de alcaloides do ergot (risco de ergotismo). Alprazolam, diazepam, midazolam e triazolam podem provocar sedação excessiva no SNC (considerar benzodiazepínico que não utilize essa rota metabólica). Bloqueadores do canal de cálcio devem ser utilizados com cautela (considerar drogas alternativas). Diminuir pela metade a dose dos inibidores da 5-fosfodiesterase, sildenafil, tadalafil e vardenafil (não há estudos ainda). As estatinas (exceto pravastatina e fluvastatina) têm suas concentrações aumentadas (risco maior de toxicidade muscular). Aumenta os níveis séricos de anticoagulantes orais (controlar INR),

ciclosporina e tacrolimus (controlar seus níveis séricos), fenitoína e carbamazepina (controlar níveis séricos), barbitúricos, quinidina, amiodarona, propranolol, citalopram, corticosteroides, antidiabéticos orais e glitazonas. Deve-se ter cautela com a utilização da rifampicina, pois diminui o nível sérico do fluconazol (considerar aumento de dose). Diminui o nível sérico do losartano (considerar outro anti-hipertensivo).

Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação. Em animais, é teratogênico em doses altas, e existe relato de malformação fetal quando utilizado em doses mais elevadas no primeiro trimestre. Usar somente se for essencial. Não é recomendado na lactação, pois sua concentração no leite materno é semelhante à plasmática.

Comentários

- É a droga de escolha para a candidíase (exceto *C. krusei* e *C. glabrata*). Apresenta boa penetração em quase todos os tecidos, como escarro, parênquima pulmonar, saliva, urina, líquido peritoneal, vagina, olhos, pele, fígado e próstata. No líquido cerebrospinal, concentração de 70-80% da do plasma (sua penetração é superior na presença de meninges inflamadas).
- Os inibidores da calcineurina podem aumentar sua atividade. Pode apresentar sinergismo em situações especiais com terbinafina e anfotericina B.

Griseofulvina

Nomes comerciais. Fulcin®, Sporostatin®.

Apresentação. Cpr de 500 mg.

Espectro. Dermatófitos como *Mycrosporum canis, Mycrosporum audovini, Epidermophyton floccosum, Trichophyton schoenleinii, Trichophyton verrucosum, Trichophyton rubrum* e *Trichophyton mentagrophytes*.

Usos. Micoses de pele, do cabelo e das unhas pelos microrganismos citados. Pode ser usada para o tratamento de "pé-de-atleta", embora o tratamento tópico seja preferido.

Contraindicações. Porfiria, doença hepática grave.

Posologia. A dose varia de 500-1.000 mg/dia, VO, dose única ou a cada 12 h. Duração do tratamento: *Tinea capitis,* por 2-4 semanas (eventualmente, até por 3 meses em casos selecionados); *Tinea corporis*, 500-1.000 mg/dia, por 2-4 semanas; *Tinea pedis,* por 1-2 meses, e *Tinea unguium*, por 4-6 meses (na infecção das unhas dos pés, por até 1 ano).

Modo de administração. Aumenta a absorção quando usada por VO com alimentos ricos em lipídeos. Evitar a exposição ao sol (chance de fotossensibilidade) e a utilização de álcool (risco de reação tipo dissulfiram).

Parâmetros farmacocinéticos

- *Biotransformação*: metabolismo hepático.
- *Meia-vida*: 9-22 h.
- *Eliminação*: urina (< 1% como droga inalterada), fezes e perspiração.

Ajuste para função hepática e renal. Uso não indicado na doença hepática grave. Não necessita ajuste na IR.

Reposição na diálise. Não é removida por hemodiálise ou por diálise peritoneal.

Efeitos adversos. Cefaleia (15%), algumas vezes intensa, que desaparece com a continuação do tratamento; neurite periférica, letargia, confusão mental, diminuição do desempenho em atividades diárias, fadiga, síncope, vertigem, visão borrada, edema macular transitório e acentuação dos efeitos do álcool. Pode haver psicose, insônia e perda auditiva transitória. Também, náuseas, vômitos, pirose, diarreia, flatulência e xerostomia. Podem ocorrer albuminúria e cilindrúria sem IR e hepatotoxicidade. Leucopenia, neutropenia e agranulocitose também já foram relata-

das. Urticária, fotossensibilidade, eritema e exacerbação do lúpus, líquen plano e eritema multiforme (esses últimos são raros). Relato esporádico de doença do soro e angioedema (raros). Também possui efeito tipo estrógeno em crianças. Existe chance de reação cruzada com a penicilina e seus derivados.

Interações. O uso de barbitúricos deve ser evitado, pois eles diminuem a absorção da griseofulvina e podem ser causa de falência terapêutica. Induz o CIP3A4 e pode diminuir a concentração de drogas que utilizam essa via metabólica. Diminui a concentração plasmática dos anticoagulantes orais (monitorar o INR para eventual ajuste de dose). Diminui a atividade dos contraceptivos orais, e métodos de barreira devem ser utilizados. Aumenta os níveis séricos do etanol e o risco de reação tipo dissulfiram (rubor facial, dor torácica e/ou abdominal, vômito e taquicardia). A ciclosporina tem diminuição de seu nível sérico, e sua dose deve ser ajustada (ou deve-se utilizar outra droga).

Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação. Em altas doses, é teratogênica em animais. Não há informação sobre sua secreção no leite materno.

Comentários

- Droga em desuso por sua toxicidade e devido ao aparecimento de outras drogas antifúngicas. Há depósito da droga nas células precursoras da queratina, razão pela qual se obtêm concentrações elevadas nos tecidos e nos anexos cutâneos.
- Não deve ser utilizada em infecções que respondem a tratamento tópico. Em altas doses, é carcinogênica em animais.

Itraconazol

Genérico. Itraconazol.

Apresentação. Cps com 100 mg.

Nomes comerciais. Itrahexal®, Itramicos®, Itraspor®, Itrazol®, Miconal®, Sporanox®, Tracnox®, Traconal®, Traconax®, Tracozol®.

Apresentação. Cps com 100 mg.

Espectro. *Blastomyces dermatitidis, Cryptococcus neoformans, Histoplasma capsulatum, Aspergillus* sp., *Candida* sp. (cerca de 30% das cepas de *C. tropicalis* são resistentes), *Tinea versicolor, Sporothrix schenckii, Paracoccidioides brasiliensis, Coccidioides immitis, Fonsecaea pedrosoi, Fonsecaea compactum, Penicillium marneffei* e agentes da feoifomicose (*Cladosporium, Exophiala, Exserohilum, Bipolaris, Alternaria, Curvularia, Wangiella*). *Leishmania mexicana, Leishmania tropica* e *Leishmania major* também são sensíveis.

Usos. Micoses superficiais, incluindo dermatofitoses, onicomicoses, candidíase oral, vaginal e mucocutânea e pitiríase versicolor. É útil no tratamento da esporotricose, paracoccidioidomicose, cromomicose, coccidioidomicose, histoplasmose, blastomicose e na criptococose sem envolvimento do SNC. Tem boa atividade na aspergilose. É eficaz contra a forma cutânea de leishmaniose. Não é recomendada para o tratamento de micoses que envolvam o SNC, pois sua penetração nesse local é pequena.

Contraindicação. Hipersensibilidade aos componentes da fórmula.

Posologia. A dose varia entre 100-400 mg/dia. Doses de até 200 mg podem ser administradas uma única vez ao dia; doses > 200 mg devem ser administradas 2x/dia. Na aspergilose, é considerada droga de segunda linha, e a dose varia entre 100-200 mg, a cada 12 h, por 1 ano (em situações especiais pode-se considerar doses superiores, principalmente no início do tratamento). Candidíase oral refratária ao fluconazol, 100 mg, a cada 12 h, por 1-2 semanas; na esofágica, 100-200 mg/dia, por, pelo menos, 3 semanas. Na coccidioidomicose, 400 mg/dia, por 9-12 meses (nos casos graves, ataque com 200 mg, a cada 8 h, por 3 dias). Na cromoblastomicose, 100 mg/dia, por 18 meses ou até

melhora clínica. Na esporotricose linfocutânea, 100-200 mg/dia, por 3-6 meses; na óssea ou pulmonar, 200 mg, a cada 12 h, por 1-2 anos (em casos graves, começar com anfotericina B); na esporotricose associada à AIDS, manutenção com 200 mg até reconstituição imunológica. Na criptococose sem envolvimento do SNC, 200-400 mg/dia, por 6-12 meses (considerar manutenção até reconstituição imunológica nos indivíduos HIV-positivo). Na histoplasmose, sua dose varia de acordo com o local de envolvimento. Nos casos graves, o início do tratamento é com anfotericina B (ver em Anfotericina B [desoxicolato]) até melhora clínica (geralmente em 2 semanas) e, após, manutenção do tratamento com itraconazol (ver, a seguir, o tempo de tratamento). Nos casos leves a moderados, o tratamento começa com itraconazol, na dose de 200-400 mg/dia. Na aguda pulmonar, com sintomas que persistem por > 4 semanas, o tratamento deve ser por 6-12 semanas; na forma pulmonar crônica, por 1-2 anos; na mediastinite, por 6-12 meses; na disseminada, 6-18 meses; na associada à AIDS, ataque com 200 mg, a cada 8 h, por 3 dias, após, 200 mg, a cada 12 h, por 3 meses, seguidos de manutenção com 200 mg/dia enquanto durar a imunossupressão, ou, se recuperação imunológica, por, pelo menos, 18 meses e CD4 > 150 cél/mm^3, e, em zonas endêmicas, em indivíduos com CD4 < 150 cél/mm^3, profilaxia com 200 mg/dia reduz pela metade sua incidência em 1 ano. Na onicomicose, 200 mg/dia, por 12 semanas. Na paracoccidioidomicose, 200-400 mg/dia, por 6 meses.

Modo de administração. VO, a presença de alimento aumenta a biodisponibilidade, assim como bebidas ácidas (refrigerante tipo cola e sucos cítricos). Evitar uso concomitante de drogas que alcalinizam o pH gástrico.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção:* requer acidez estomacal.
- *Biodisponibilidade:* ~55%.
- *Biotransformação*: metabolismo hepático, formando especialmente o metabólito hidroxi-itraconazol.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: > 99%.
- *Meia-vida oral*: 16-26 h com dose única; 64 h após o estado de equilíbrio.
- *Eliminação*: fezes (~3-18%) e urina (40% na forma de metabólitos).

Ajuste para função hepática e renal. O ajuste na IH pode ser necessário, mas não há orientações específicas. Não requer ajuste na IR; a administração EV não é recomendada para pacientes com DCE < 30 mL/min.

Reposição na diálise. Não requer.

Efeitos adversos. Náuseas (principalmente), vômitos, dor epigástrica e diarreia, aumento transitório de transaminases (principalmente com doses elevadas, também com hepatite e necrose hepática fulminante). Também foram relatadas parestesia, fraqueza, tontura, cefaleia, diminuição da libido, impotência, hipocalemia, hipertrigliceridemia e, possivelmente, síndrome de excesso de mineralocorticoide (dose > 600 mg/dia). *Rash* e prurido em cerca de 10% dos indivíduos. Doses elevadas podem desencadear quadro de insuficiência cardíaca, com ou sem arritmia (ver Interações) ou neuropatia periférica.

Interações. Necessita de um pH ácido para adequada absorção. Dessa forma, os inibidores da bomba de prótons e bloqueadores histamínicos H2 são contraindicados. Os antiácidos e a didanosina na apresentação tamponada devem ser administrados 2 h antes ou 1 h após a administração do itraconazol para não interferirem na sua absorção. O itraconazol é um substrato e potente inibidor do CIP450, isoenzima 3A4. Inibidores ou substratos dessas enzimas podem alterar a concentração plasmática da droga. Evitar o uso da fenitoína, pois a administração concomitante já foi associada com falên-

cia terapêutica por diminuição do nível sérico do itraconazol. A administração de rifampicina (principalmente), carbamazepina e fenobarbital pode diminuir os níveis séricos do itraconazol e ser causa de falência no tratamento antifúngico (a carbamazepina pode ter sua concentração diminuída). O efavirenz induz seu metabolismo e sua administração associada não é, geralmente, indicada (se possível, evitar também a nevirapina). A erva-de-são-joão (hipérico) diminui seu nível sérico e seu uso não é indicado. O itraconazol eleva a concentração de diversas drogas. Os anti-histamínicos terfenadina e astemizol (prolongamento do intervalo QT e risco de *torsade de pointes*) e a cisaprida não podem ser utilizados de forma associada (risco de arritmia maligna). Da mesma forma, evitar o uso da quinidina, disopiramida, pimozida e tioridazina. Usar com cautela (ou considerar substituição da droga) eritromicina, claritromicina e telitromicina. Os inibidores da protease (principalmente o ritonavir) podem apresentar interação bidirecional com aumento no nível sérico de ambos e aumento na sua toxicidade. Não utilizar em associação aos alcaloides do ergot (risco de ergotismo). Com relação aos imunossupressores, ciclosporina, tacrolimus e sirolimus apresentam aumento de concentração e devem ter seus níveis séricos monitorados para ajuste de dose, se necessário. Aumenta a chance de sangramento em indivíduos que utilizam anticoagulantes orais (controle mais rigoroso do INR). Deve-se evitar ao máximo o uso associado a inibidores do canal de cálcio, pois eles podem se acumular de forma perigosa. Os benzodiazepínicos, como alprazolam, midazolam e triazolam, não são recomendados pelo risco de sedação excessiva e de depressão do SNC (exceto aqueles não metabolizados pelo CIP3A4, como o lorazepam). As estatinas (exceto pravastatina e fluvastatina) têm sua concentração aumentada (risco maior de toxicidade muscular). Os inibidores da 5-fosfodiesterase têm seus níveis aumentados; o sildenafil deve ser utilizado na dose de 25 mg, a cada 48 h; o tadalafil, 10 mg, a cada 72 h, e o vardenafil, 5 mg, a cada 24 h (para dose de itraconazol de 200 mg), ou 2,5 mg, a cada 24 h (para dose de itraconazol de 400 mg). Aumenta a chance de hipoglicemia em quem utiliza sulfonilureias. O itraconazol aumenta os níveis séricos dos alcalóides da vinca e do docetaxel, o que pode aumentar a toxicidade da quimioterapia. Pode ocorrer aumento na concentração sérica dos corticóides, e deve haver uma maior cautela no seu uso concomitante. A digoxina pode ter seu nível sérico aumentado (controlar nível sérico). Os contraceptivos orais podem ter sua eficácia diminuída, e um método de barreira deve ser utilizado.

Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação. Usar somente em caso de extrema necessidade. Em ratos, é embriotóxico e teratogênico. Há relatos de malformação congênita em humanos, mas uma relação causal não pode ser estabelecida. Não está indicado na lactação.

Comentários

- Não é bem absorvido por sonda nasogástrica pela necessidade de abertura da cápsula.
- Indivíduos com acloridria não absorvem a droga.
- Apresenta sinergismo com caspofungina, posaconazol, flucitosina e, eventualmente, anfotericina B (tratamento de feoifomicose no SNC). Em determinadas situações, pode apresentar sinergismo com anidulafungina. Os inibidores da calcineurina podem aumentar sua atividade.

Micafungina

Nome comercial. Mycamine®.

Apresentações. Embalagens em pó para reconstituição de 50 e 100 mg.

Espectro. Ativa contra as espécies de *Candida*.
Usos. Na esofagite por *Candida* e na sua profilaxia em indivíduos que se submetem a transplante de medula óssea; em investigação para o tratamento da aspergilose.
Contraindicações. Hipersensibilidade aos componentes da fórmula.
Posologia. Candidíase esofágica: 150 mg/dia, por 15 dias (10-30 dias, duração média nos estudos). Na profilaxia da infecção por *Candida* no transplante de medula óssea: 50 mg/dia por, aproximadamente, 19 dias (6-51 dias, duração média nos estudos).
Modo de administração e estabilidade. Uso EV. Embalagens não abertas podem ser conservadas à temperatura ambiente, entre 15-30°C. Cada embalagem do pó (de 50 ou 100 mg) deve ser diluída em 5 mL de solução fisiológica (manter essa preparação longe da luz). Posteriormente, diluir a dose indicada em 100 mL de soro fisiológico 0,9% ou soro glicosado 5%. A solução deve ser administrada, lentamente, em 1 h. A veia de acesso deve ser limpa com soro fisiológico 0,9% antes de sua infusão. A solução reconstituída com soro fisiológico pode ser mantida em temperatura ambiente (25°C) por 24 h. A solução final para infusão pode ser mantida em temperatura ambiente por 24 h.

Parâmetros farmacocinéticos

- Biotransformação: metabolismo hepático.
- Ligação a proteínas plasmáticas: >99%.
- Meia-vida: 11-21 h.
- Eliminação: fezes (71%), urina (<15%, como droga inalterada).

Ajuste para função hepática e renal. Não é necessário ajuste nestas condições clínicas. Entretanto, não foi avaliada na IH grave.
Efeitos adversos. Geralmente bem tolerada. Podem ocorrer, por hipersensibilidade durante a infusão, *rash*, urticária, prurido, vermelhidão, dispneia e hipotensão (dificilmente ocorrem quando infundida em pelo menos 1 h). Eventualmente, podem ocorrer flebite no local de infusão da substância, elevação nas enzimas hepáticas, leucopenia, cefaleia e náuseas.
Interações. Sem interações clinicamente significativas até o momento.
Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação; embriotoxicidade já foi demonstrada em animais de laboratório; usar somente se o benefício for superior ao risco. Usar com precaução na lactação.

Comentários

- Sua experiência clínica ainda é restrita.

Miconazol

Farmácia popular. Miconazol (Nitrato).
Apresentações. Fr de 30 mL com loção 2%; fr de 30 g com pó 2%.
Nomes comerciais. Tópico dermatológico: Amicozol®, Ciconazol®, Colpadak®, Dakgran®, Daknax®, Daktarin®, Daktazol®, Ginotarim®, Micofim®, Micotrin®, Micozen®, Vodol®. Tópico ginecológico: Anfugitarin®, Colpadak®, Gino-daczol®, Gyno-Daktarin®, Ginotarin®, Micogym®, Micozen®.
Apresentações. Tópico dermatológico: loção, gel ou creme a 2%. Tópico ginecológico: creme vaginal 2%.
Usos. Infecções fúngicas de pele e mucosas; candidíase vulvovaginal.
Contraindicação. Hipersensibilidade aos componentes da fórmula.
Posologia. Dermatológico: aplicar 2x/dia, durante 4 semanas. Vaginal: aplicar 1x/dia, ao deitar, durante 7 dias.
Modo de administração. Uso externo.

Parâmetros farmacocinéticos

- A absorção tópica é desprezível.

Efeitos adversos. Dermatológico: dermatite alérgica de contato, queimação, maceração; ginecológico: prurido, irritação, queimação.

Nistatina

Genérico. Nistatina.
Apresentações. Susp oral com 100.000 UI/mL com 30 ou 50 mL.
Nomes comerciais. Albistin®, Canditrat®, Fungistatina®, Kolpazol®, Micostatin®, Nicostan®, Nicostat®, Nidazolin®, Nistatec®, Nistaval®, Nistax®, Nistomic®, Nistrazin®.
Apresentações. Susp oral com 100.000 UI/mL com 40 ou 50 mL; drg com 50.000 UI; creme vaginal 60 g.
Usos. Infecção cutânea, mucocutânea ou do trato gastrintestinal (candidíase intestinal ou oral).
Contraindicação. Hipersensibilidade aos componentes da fórmula.
Posologia. Candidíase oral: 50.000-100.000 UI a cada 6 horas. Candidíase intestinal: 50.000-100.000 a cada 8 horas.
Modo de administração. VO. A suspensão oral deve ser bochechada e deixada o máximo de tempo possível na boca antes de engolir.

Parâmetros farmacocinéticos

- Não é absorvida, sendo excretada nas fezes (como droga inalterada).
- O início do alívio dos sintomas na candidíase ocorre em 24-72 horas.

Ajuste para função hepática e renal. Não é necessário ajuste nessas condições.
Efeitos adversos. Náusea, vômito, diarreia, epigastralgia.
Interações. Não foram relatadas interações significativas.
Gestação e lactação. Categoria de risco B/C na gestação. Não é secretado no leite materno, sendo compatível com a lactação.

Terbinafina

Genérico. Cloridrato de terbinafina.
Apresentações. Cpr de 125 e 250 mg.
Nomes comerciais. Funtyl®, Lamisil®.
Apresentações. Cpr de 125 e 250 mg; *spray* 30 mL; creme ou gel de 20 g.
Espectro. Diversas espécies de dermatófitos (*Trichosporon* sp., *Microsporum* sp. e *Epidermophyton* sp.), *Blastomyces dermatitidis, Paracoccidioides brasiliensis, Aspergillus* sp., *Fusarium* sp., *Scedosporium apiospermum (Pseudalescheria boydii), Scopulariopsis brevicaulis, Histoplasma capsulatum, Sporothrix schenckii* e espécies de *Candida* sp. Em aplicação tópica, ativo contra *Malassezia furfur*.
Usos. Micoses superficiais por dermatófitos e por espécies de *Candida* sp. Na pitiríase versicolor, o tratamento por via sistêmica não é eficaz, embora topicamente a droga seja efetiva. É comparável ao itraconazol no tratamento sistêmico das onicomicoses por dermatófitos. Não age nas onicomicoses por *Candida* sp. Alternativa para o tratamento da esporotricose cutânea. Sinérgica com anfotericina B e azólicos, tendo potencial para uso em associação no tratamento de micoses invasivas.
Contraindicação. Hipersensibilidade aos componentes da fórmula.

Posologia

- Micoses cutâneas: 250 mg, de 24 em 24 h, por 2-6 semanas.
- Onicomicoses: unhas da mão, 250 mg/dia; unhas do pé, 250 mg/dia, de 24 em 24 h (pode ser dividida a cada 12 h), por 3-4 meses.
- Micose sistêmica: 250-500 mg/dia, por até 16 meses.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção:* tópica: < 5%; oral: > 70%.
- *Pico plasmático:* 1-2 h.
- *Biodisponibilidade oral:* 40%.

- *Biotransformação*: metabolismo hepático, formando metabólitos inativos.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: > 99%.
- *Meia-vida*: tópica: 22-26 h; oral: 200-400 h.
- *Eliminação*: urina (70-75%).

Ajuste para função hepática e renal. Uso oral não recomendado na cirrose ou na IH. Não é recomendado o seu uso com DCE < 50 mL/min.

Efeitos adversos. Podem ocorrer, em até 10% das vezes, cefaleia, fadiga, tontura, vertigem e anormalidade visual; desconforto gastrintestinal, náuseas, vômitos, diarreia e perversão do paladar; erupções cutâneas, com *rash*, prurido e raros casos de síndrome de Stevens-Johnson; elevação de enzimas hepáticas e disfunção hepatobiliar (inclusive caso de falência hepática). Menos comumente, linfocitopenia e neutropenia.

Interações. A terbinafina funciona como inibidor do CIP450, isoenzima 2D6 e tem influência pequena sobre a isoenzima 3A4. Seu metabolismo pode ser acelerado por drogas indutoras da atividade microssomal. A rifampicina não deve ser utilizada, pois diminui de forma marcada sua concentração sérica. O uso da tioridazina está contraindicado e deve-se ter extrema cautela com a utilização de outros inibidores do CIP2D6. Assim, as seguintes drogas podem apresentar um aumento na sua concentração sérica e merecem especial atenção para o aparecimento de toxicidade: amiodarona, amitriptilina, aripiprazol, captopril, carvedilol, cloroquina, clorpromazina, clomipramina, clozapina, desipramina, doxorrubicina, flecainida, flufenazina, fluvoxamina, fluoxetina, haloperidol, imipramina, isoniazida, lidocaína, maprotilina, metadona, metoprolol, metimazol, nicardipina, nortriptilina, paroxetina, pindolol, pioglitazona, pirimetamina, procainamida, propafenona, propranolol, quinidina, ritonavir, sertralina, tamoxifeno, ticlopidina, trazodona e venlafaxina.

Gestação e lactação. Categoria de risco B na gestação. Estudos em animais não mostraram toxicidade fetal, mas a droga dificilmente pode ter seu uso justificado durante a gestação. O tratamento de onicomicose pode ser adiado. A terbinafina é secretada no leite materno, e deve-se evitar seu uso na lactação.

Comentários

- Pode apresentar sinergismo de ação com anfotericina B, caspofungina, posaconazol e voriconazol.

Voriconazol

Nomes comerciais. Vfend®, Vfend IV®.

Apresentações. Cpr revestidos de 50 e 200 mg; amp de 200 mg (10 mg/mL).

Espectro. Amplo espectro de atividade antifúngica: *Aspergillus* sp., *Candida* sp. (inclusive espécies resistentes ao fluconazol), *Fusarium* sp., *Alternaria* sp., *Acremonium* sp., *Bipolaris* sp., *Cladosporium* sp., *Coccidioides* sp., *Conidiobolus* sp., *Exophiala* sp., *Madurella* sp., *Exserohilum* sp., *Phialophora* sp., *Penicillium* sp., *Scedosporium* sp., *Scopulariopsis* sp., *Cryptococcus* sp., *Histoplasma* sp., *Sporothrix* sp., *Trichosporum* sp., *Blastomyces dermatitidis* sp., *Blatoschizomyces* sp., *Fonsecae pedrosoi* sp. e *Paecilomyces* sp.

Usos. Infecções graves pelos fungos supracitados, mas, principalmente, contra *Aspergillus* e *Fusarium*. Droga importante no tratamento de candidíase (principalmente *Candida krusei* e *Candida glabrata*, geralmente resistentes ao fluconazol). Não é adequado para tratamento de infecção urinária (baixa concentração na urina).

Contraindicação. Hipersensibilidade aos componentes da fórmula.

Posologia

- EV: dose de ataque de 6 mg/kg/dose, por 2 doses, seguidos de 4 mg/kg/dose,

a cada 12 h. Em caso de intolerância, pode-se reduzir a dose para 3 mg/kg/dose, a cada 12 h.

- Conversão para dose oral: < 40 kg: ataque com duas doses de 200 mg, a cada 12 h; manutenção com 100 mg, a cada 12 h (ou 150 mg, a cada 12 h, em caso de resposta inadequada).
- Acima de 40 kg: ataque com duas doses de 400 mg, a cada 12 h; manutenção com 200 mg, de 12 em 12 h (até 300 mg, de 12 em 12 h, se a resposta não for adequada). O tempo de tratamento depende da doença, da resposta clínica e da recuperação imunológica.
- Casos de endoftalmite: ataque de 6 mg/kg/dose, por 2 doses, EV; após, 200 mg, a cada 12 h.
- Candidíase esofágica: < 40 kg, 100 mg, VO, a cada 12 h; se > 40 kg, 200 mg, a cada 12 h (tempo mínimo de tratamento: 2 semanas; manter tratamento por mais uma semana após o desaparecimento dos sintomas).
- Pacientes em uso de fenitoína: aumentar a manutenção EV para 5 mg/kg/dose; manutenção oral: < 40 kg, 200 mg, a cada 12 h; > 40 kg, 400 mg, a cada 12 h.

Modo de administração. Corrigir todos os distúrbios hidreletrolíticos antes de iniciar o tratamento (risco de arritmia). Os comprimidos devem ser ingeridos, pelo menos, 1 h antes ou após uma refeição. A solução injetável deve ser administrada somente por infusão EV lenta, ao longo de 1-2 h, não excedendo 3 mg/kg/hora (chacoalhar bem por, pelo menos, 10 segundos antes de sua reconstituição). Evitar exposição ao sol; usar chapéu, roupas protetoras e filtro solar com fator de proteção 15 ou mais, caso ocorra exposição ao sol, mesmo que limitada.

Estabilidade. Comprimidos e frascos devem ser guardados à temperatura ambiente. A solução injetável deve ser reconstituída com 19 mL de água destilada e usada imediatamente, pois não contém preservativo (talvez possa ser guardada por 24 h, entre 2-8°C). A rediluição para infusão pode ser feita com solução glicosada a 5%, NaCl 0,9% e lactato de sódio, com uma concentração final de 0,5-5 mg/mL. É incompatível com bicarbonato de sódio; nutrição parenteral e outros medicamentos não devem ser infundidos na mesma linha.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção:* é adequada a partir do TGI.
- *Pico plasmático:* 1-2 h.
- *Biodisponibilidade:* 96%.
- *Biotransformação*: metabolismo hepático.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: 58%.
- *Meia-vida*: variável, dose-dependente.
- *Eliminação*: urina (como metabólitos inativos).

Ajuste para função renal. Oral: não é necessário ajustar. EV: em pacientes com DCE < 50 mL/min, passar para VO, pois a formulação parenteral contém o excipiente sulfobutil-éter-ciclodextrina sódica, que se acumula nos pacientes com IR, e a ciclodextrina é tóxica.

Reposição na diálise. Não é necessária após sessões de 4 h de hemodiálise.

Ajuste para função hepática. Child-Pugh A e B: dose de ataque normal, manutenção 50% menor. Child-Pugh C: não recomendado, a não ser que os benefícios superem os riscos.

Efeitos adversos. Durante infusão EV, raramente pode ocorrer reação anafilática, com vermelhidão, *rash*, prurido, febre, sudorese, taquicardia, dispneia, desconforto torácico e náuseas. Pode ocorrer reação no local da aplicação. Náuseas, vômitos, diarreia e dor abdominal são comumente relatados pelos pacientes. Cerca de 20% dos indivíduos apresentam alterações visuais, como visão borrada, mudança na percepção das cores e fotofobia (geral-

mente dose-dependentes e reversíveis). Foram descritas elevações (geralmente dose-dependente) das enzimas hepáticas, fosfatase alcalina e bilirrubina; icterícia, hepatite e IH fulminante (raro). Prolongamento do intervalo QT, arritmias, *torsade de pointes* (rara), taquicardia, hipertensão, hipotensão, vasodilatação e edema periférico também foram relatados. Alterações cutâneas podem ocorrer. *Rash* foi relatado em 7% dos indivíduos, prurido e fotossensibilidade (principalmente nos tratamentos prolongados, razão pela qual não deve haver exposição ao sol) e, mais raramente, síndrome de Stevens-Johnson, necrose epidérmica tóxica e eritema multiforme. Alteração do SNC (com agitação, nervosismo, angústia, depressão e confusão) é relatada com alguma frequência. Aumento na creatinina e na hipopotassemia foi relatado em cerca de 20% dos indivíduos; pancitopenia ou penia isolada de alguma série também podem ocorrer.

Interações. O voriconazol é metabolizado através do CIP450, isoenzimas 2C9, 2C19 e 3A4. Inibidores ou substratos dessas enzimas podem alterar a concentração plasmática da droga. A administração de rifampicina deve ser evitada, pois diminui de forma imprevisível sua concentração. A administração de carbamazepina e de fenobarbital está contraindicada, pois diminuem de forma importante o nível sérico do voriconazol (ver Posologia para o ajuste de dose para a fenitoína). Existe interação bidirecional com o efavirenz, e sua administração associada é contraindicada (se possível evitar também a nevirapina). Doses: 400 mg, a cada 12 h, de ritonavir diminuem, de forma imprevisível, suas concentrações e estão contraindicadas. Doses de 100 mg, a cada 12 h, diminuem os níveis do voriconazol e somente devem ser utilizadas quando o benefício superar os riscos (considerar aumento de 30-50% na dose do voriconazol). A erva-de-são-joão (hipérico) diminui seu nível sérico, e não está indicado seu uso. Os anti-histamínicos terfenadina e astemizol (prolongamento do intervalo QT e risco de *torsade de pointes*) e a cisaprida não podem ser utilizados de forma associada (risco de arritmia maligna). O voriconazol eleva a concentração de diversas drogas. Não utilizar em associação aos alcaloides do ergot (risco de ergotismo). Evitar o uso da pimozida e da tioridazina. Com relação aos imunossupressores, a ciclosporina e o tacrolimus apresentam aumento de concentração e devem ter seus níveis séricos monitorados para ajuste de dose, e recomenda-se diminuir em 50% a dose da ciclosporina e reduzir para um terço a dose usual do tacrolimus; contudo, o sirolimus está contraindicado em associação ao voriconazol. A metadona deve ter sua dose reduzida por risco de sobredosagem. Aumenta a chance de sangramento em indivíduos que utilizam anticoagulantes orais, pois há um aumento no tempo de protrombina (TP), razão pela qual deve-se controlar o TP com maior frequência. Usar antiarrítmicos de classes I e III (como quinidina, mexiletina e amiodarona) com cautela, pois aumentam o risco de arritmia maligna. Deve-se evitar ao máximo o uso associado aos inibidores dos canais de cálcio, pois eles podem se acumular de forma perigosa. Os benzodiazepínicos, como alprazolam, midazolam e triazolam não são recomendados (exceto aqueles não metabolizados pelo CIP 3A4, como o lorazepam), pelo risco de sedação excessiva e de depressão do SNC. As estatinas (exceto pravastatina e fluvastatina) têm suas concentrações aumentadas (risco maior de toxicidade muscular). Os inibidores da 5-fosfodiesterase (sildenafil, tadalafil e vardenafil) devem ter sua dose usual reduzida pela metade. O voriconazol aumenta a chance de hipoglicemia em quem utiliza sulfonilureias. Aumenta os níveis séricos dos alcaloides da vinca e do docetaxel, o que pode aumentar a toxicidade da quimioterapia. Considerar diminuição de metade da dose

em indivíduos que utilizam dose: 40 mg de omeprazol (ou equivalente dos outros representantes da classe), pois o voriconazol aumenta o seu nível sérico.

Gestação e lactação. Estudos em animais mostraram toxicidade reprodutiva. Categoria de risco D na gestação. Seu uso na lactação não está indicado (somente se absolutamente necessário).

Comentários

- Pode apresentar sinergismo de ação em determinadas situações com caspofungina e terbinafina. Os inibidores da calcineurina podem aumentar sua atividade.
- Não atinge concentração terapêutica na urina.
- Na sua formulação oral, contém galactose, e seu uso não está indicado em indivíduos com intolerância à galactose ou com má absorção de glicose-galactose.

REFERÊNCIAS

Barros E, Machado A, Bittencourt H, Caramori ML, Sprinz E. In: Antimicrobianos: consulta rápida. 4. ed. Porto Alegre: Artmed; 2008.

Lacy CF, Armstrong LL, Goldman MP, Lance LL. Drug information handbook international. 14th ed. Ohio: Lexi-Comp; 2006-2007.

Sweetman SC. Martindale guía completa de consulta fármaco-terapéutica. 2. ed. Barcelona: Pharma; 2006.

32 ANTIPARASITÁRIOS

Carlos Graeff Teixeira

ANTI-HELMÍNTICOS

Benzimidazóis

Este grupo apresenta um amplo espectro contra helmintos. Os três representantes – albendazol, mebendazol e tiabendazol – têm sido usados extensivamente para o tratamento de infecções helmínticas em humanos, principalmente contra nematódeos. A segurança do uso desse grupo de drogas na gestação e em crianças menores de 2 anos não foi estabelecida.

Os benzimidazóis inibem muitas funções mitocondriais, mas sua ação primária provavelmente se deva à inibição da polimerização dos microtúbulos por se ligar à beta-tubulina.

O *albendazol* é a primeira escolha em muitas helmintíases (*Ancylostoma, Ascaris, Echinococus granulosus*, *Enterobius*) por possuir posologia cômoda (dose única) e por ser bem tolerado; entretanto não é utilizado em casos graves.

O *mebendazol* apresenta um espectro de ação um pouco maior em relação ao albendazol, sendo especialmente útil nas infecções por múltiplos organismos; porém as doses devem ser repetidas por três dias. As principais indicações de mebendazol são essencialmente as mesmas do albendazol, além do *Trichuris*.

O *tiabendazol* possui um amplo espectro, mas, devido à relativa toxicidade, seu uso clínico tem sido substituído por outras drogas igualmente efetivas, como, por exemplo, a ivermectina. Atualmente é indicado para o tratamento de *larva migrans* cutânea e de infecção por *Strongyloides stercoralis*.

Albendazol

Genérico. Albendazol.
Apresentações. Cpr mastigáveis de 200 e 400 mg; cpr de 200 e 400 mg; susp oral com 40 mg/mL em 10 mL.
Farmácia popular. Albendazol.
Apresentação. Cpr mastigável de 400 mg.
Nomes comerciais. Albendy®, Albente®, Albenix®, Albenzil®, Albenzonil®, Alin®, Parasin®, Verdazol®, Vermiclase®, Vermital®, Zentel®, Zolben®.
Apresentações. Cpr de 200 e 400 mg; cpr de 200 e 400 mg; susp oral com 40 mg/mL em 10 mL.
Espectro. Helmintos intestinais (incluindo *Ascaris lumbricoides, Trichuris trichiura* e *Ancylostoma* sp.), cistos de *Echinococcus* sp. (hidatidose) e *Taenia* sp., incluindo neurocisticercose. Ativo também contra

Microsporidium sp. (*Enterocytozoon bieneusi* e *Septata intestinalis*).
Usos. Teníase, cisticercose, hidatidose, ascaríase, ancilostomose, tricuríase, estrongiloidíase e microsporidiose.
Contraindicação. Hipersensibilidade aos componentes da fórmula.

Posologia

- *Neurocisticercose*: < 60 kg: 15 mg/kg/dia, em duas doses, máximo de 800 mg/dia, por 8 a 30 dias; > 60 kg: 400 mg, 2x/dia, por 8-30 dias.
- *Hidatidose*: < 60 kg: 15 mg/kg/dia, em duas doses, máximo de 800 mg/dia, por 1-6 meses; > 60 kg, 400 mg, 2x/dia, por 1-6 meses.
- *Helmintíases intestinais*: 400 mg, dose única; repetir em duas semanas na enterobiose.
- *Capilaríase*: 400 mg, 1x/dia, por 10 dias.
- *Triquinose*: 400 mg, 2x/dia, por 8-14 dias.
- *Larva migrans cutânea*: 400 mg, 1x/dia, por 3 dias.
- *Larva migrans visceral*: 400 mg, 2x/dia, por 5 dias.
- *Microsporidiose*: 200-400 mg, VO, de 12 em 12 h, por um mês.
- *Giardíase*: 400 mg/dia, por cinco dias.

Modo de administração. VO. Ingerir os comprimidos com alimentos, especialmente com aqueles ricos em gordura.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção:* < 5%; pode aumentar em 4-5 vezes quando administrado com refeições ricas em gordura.
- *Pico plasmático:* 2-2,4 h.
- *Biotransformação*: metabolismo de primeira passagem.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: 70%.
- *Meia-vida*: 8-12 h.
- *Eliminação*: urina (< 1% como metabólitos ativos) e fezes.

Ajuste para função hepática e renal. Descontinuar a medicação se ocorrer aumento das transaminases duas vezes acima dos limites superiores. Não é necessário ajuste na insuficiência renal (IR). Não é necessária reposição na diálise.
Efeitos adversos. Em dose única, geralmente, é bem tolerado. No uso prolongado, podem ocorrer hepatite e icterícia obstrutiva, que são reversíveis com a suspensão do tratamento. Diarreia, dor abdominal e migração ectópica de *Ascaris lumbricoides* são achados ocasionais. Raramente, podem ocorrer leucopenia e alopecia. Podem ocorrer, ainda, náuseas, vômitos, cefaleia, xerostomia, febre e prurido. Contraindicação relativa com história de hipersensibilidade aos benzimidazólicos e em crianças menores de 2 anos (risco de toxicidade).
Interações. Dexametasona, cimetidina e praziquantel aumentam os níveis séricos do metabólito ativo do albendazol.
Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação. Contraindicado durante a lactação.

Mebendazol

Genérico e apresentações. Mebendazol (cpr de 100 ou 500 mg; susp oral com 20 mg/mL de 30 mL), Mebendazol + tiabendazol (cpr mastigáveis com 200 + 332 mg; susp oral com 100 + 166 mg/5 mL de 30 mL).
Farmácia popular. Mebendazol.
Apresentações. Cpr de 100 mg; fr de 30 mL para susp oral com 100 mg/5 mL.
Nomes comerciais. Geophagol®, Helmiben (associado com tiabendazol) ®, Helmizil®, Licor de cacau vermífugo de Xavier®, Multielmin®, Necamin®, Novelmin®, Panfugan®, Pantelmin®, Sirben®, Vermiben®, Vermoplex®.
Apresentações. Cpr de 100 ou 500 mg; susp oral com 20 mg/mL de 30 ou 40 mL.
Espectro. *Ascaris lumbricoides, Necator americanus, Ancylostoma duodenale, Tri-*

churis trichiura, Enterobius vermicularis e outros helmintos. Também demonstra atividade em doses elevadas contra *Echinococcus granulosus* (hidatidose) e *Echinococcus multilocularis*.
Usos. Ascaríase, ancilostomose, oxiurose, tricuríase, hidatidose, larva migrans visceral, triquinelose e capilaríase.
Contraindicação. Hipersensibilidade aos componentes da fórmula.

Posologia

- *Ascaríase:* 100 mg, VO, de 12 em 12 h, por três dias.
- *Tricuríase:* 100 mg, VO, de 12 em 12 h, por três dias.
- *Larva migrans visceral:* 100-200 mg, VO, de 12 em 12 h, por cinco dias.
- *Ancilostomose:* 100 mg, VO, de 12 em 12 h, por três dias.
- *Enterobíase:* 100 mg, VO, dose única. Repetir em duas semanas.

Modo de administração. VO. Os comprimidos podem ser engolidos, mastigados, triturados ou misturados aos alimentos.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção:* 2-10%.
- *Pico plasmático:* 2-4 h.
- *Biotransformação*: metabolismo hepático.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: 95%.
- *Meia-vida*: 1-11,5 h.
- *Eliminação*: fezes (primariamente) e urina (5-10%).

Ajuste para função hepática e renal. Pode ser necessária a redução da dose na insuficiência hepática (IH). Não necessita ajuste na IR. Não necessita reposição na diálise.
Efeitos adversos. Diarreia, dor abdominal, leucopenia, agranulocitose e hipospermia.
Interações. Antiepilépticos, como carbamazepina e fenitoína, podem aumentar o metabolismo do mebendazol.
Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação. Usar com cautela na lactação.

Tiabendazol

Genérico e apresentações. Tiabendazol (cpr de 500 mg; pomada 50 g/g, tubo de 45 g); Mebendazol + tiabendazol (cpr mastigáveis com 200 + 332 mg; susp oral com 100 + 166 mg/5 mL de 30 mL).
Farmácia popular. Tiabendazol.
Apresentação. Tubo de 20 g com pomada 5%.
Nome comercial. Helmiben®, Thiaben® (associado com mebendazol).
Apresentações. Cpr de 500 mg; susp com 250 mg/5 mL com 40 mL.
Espectro. *Strongyloides stercoralis*, larva migrans cutânea e visceral. Atua também contra *Ancylostoma* sp., *Ascaris lumbricoides, Enterobius vermiculares* e, com menor atividade, contra *Trichuris trichiura*.
Usos. Estrongiloidíase e larva migrans.
Contraindicação. Hipersensibilidade aos componentes da fórmula.

Posologia

- *Adultos e crianças*: 50 mg/kg/dia, a cada 12 h, máximo de 3 g/dia.
- *Estrongiloidíase*: dois dias, cinco dias ou mais em infecção disseminada.
- *Larva migrans cutânea*: 2-5 dias.
- *Larva migrans visceral*: 5-7 dias.
- *Triquinose*: 2-4 dias.
- *Angiostrongilose*: 50-75 mg/kg/dia, a cada 8-12 h, por três dias.

Modo de administração. VO. Sem informação da relação com a administração com alimentos.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção:* é rápida e adequada a partir do trato gastrintestinal (TGI).
- *Pico plasmático:* 1-2 h com a susp oral.
- *Biotransformação*: metabolismo hepático.

- *Meia-vida*: 1,2 h.
- *Eliminação*: urina (90%) e fezes (5%), primariamente como metabólitos conjugados.

Ajuste para função hepática e renal (adultos). Usar com cautela na IH.

DCE* (mL/min)	> 50	10-50	< 10
Dose (%)	100	50-100	Evitar

* *DCE, depuração da creatina endógena*

Efeitos adversos. Náuseas, vômitos, vertigens, anorexia, diarreia, dor abdominal, leucopenia, cristalúria, alucinações, distúrbios olfatórios, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson e, raramente, choque, zumbidos, colestase intra-hepática, convulsões, edema angioneurótico e adenopatias.
Interações. Aumenta os níveis séricos de teofilina.
Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação. Sem informações sobre a lactação.

Comentários

- Usar com cautela em pacientes hepatopatas.

Cambendazol

Nomes comerciais. Camben®, Exelmin® (associado com mebendazol).
Apresentações. Cpr de 180 mg; susp com 6 mg/mL de 20 mL.
Espectro. Ativo contra *Strongyloides stercoralis*, *Lagochilascaris minor* e *Trichinella spiralis*.
Usos. Estrongiloidíase e lagoquilascariose.
Contraindicações. Sem informação na literatura consultada.
Posologia. Crianças e adultos: *estrongiloidíase*, 5 mg/kg, VO, dose única; *lagoquilascariose*, 20 mg/kg/dia, VO, por cinco dias, repetir quatro séries com intervalos entre 10 dias e um mês. Em caso de lesão no sistema nervoso central, usar 30 mg/kg/dia.
Parâmetros farmacocinéticos. Sem informação na literatura consultada.
Ajuste para função hepática e renal. Sem informação na IH. Não necessita de ajuste na IR. Não necessita de reposição na diálise.
Efeitos adversos. Dores abdominais, cefaleia, astenia, tonturas, diarreia e náuseas (raras).
Interações. Potencializa toxicidade das xantinas.
Gestação e lactação. Não é recomendado na gravidez. Informação não disponível na lactação.

Dietilcarbamazina

A dietilcarbamazina é o agente de primeira escolha para o controle e o tratamento de filaríase linfática. O seu mecanismo de ação ainda não é totalmente compreendido, mas a droga parece exercer efeitos diretos em organelas e na indução de apoptose.
Nome comercial. Não é comercializado; é distribuído pelo governo.
Apresentação. Cpr de 50 mg, associados a 3 mg de difenidramina.
Espectro. Ativo contra todas as filarioses (*Wuchereria bancrofti*, *Brugia* sp. e *Loa loa*). Atua também contra o *Lagochilascaris minor*.
Usos. Filarioses e oncocercose.
Contraindicações. Sem informação na literatura consultada.

Posologia

- *Filariose:* 6 mg/kg/dia, de 8 em 8 h, por 2-4 semanas.
- *Oncocercose com lesão ocular* (ivermectina é preferível): iniciar com 0,5 mg/kg em uma dose, no primeiro dia, de 12 em 12 h; no segundo dia, 1 mg/kg, de 8 em 8 h; no terceiro dia, até atingir 6 mg/kg/dia.

Parâmetros farmacocinéticos. Sem informação na literatura consultada.

Ajuste para função hepática e renal. Informação não disponível.
Efeitos adversos. Intolerância gástrica, cefaleia, insônia, mal-estar, anorexia, reações alérgicas (ocorrem 6 h após o início do tratamento e desaparecem em seis dias), febre, calafrios, prostração, leucocitose, eosinofilia e, raramente, encefalopatia.
Interações. Informação não disponível.
Gestação e lactação. Não disponível na literatura consultada.

Comentários

- Se houver reações de hipersensibilidade no início do tratamento, associar corticoides sistêmicos (9-12 mg de dexametasona ou equivalente por dia).

Ivermectina

É atualmente usada para o tratamento de um amplo espectro de infecções causadas por nematódeos parasitas e artrópodos.

> É a droga de escolha para a infecção por *Strongyloides stercoralis*. Essa droga imobiliza os organismos afetados, induzindo uma paralisia tônica da musculatura, por meio da ação nos canais de cloro.

Nomes comerciais. Ivermec®, Leverctin®, Plurimec®, Revectina®, Vermectil®.
Apresentação. Cpr de 6 mg.
Espectro. Ativa contra *Oncocerca volvulus, Wuchereria bancrofti* e outras filárias. Age contra formas adultas e larvas de vários nematódeos, entre eles *Strongyloides stercoralis* e *Toxocara* sp. (larva migrans visceral). Não age contra trematódeos. Também ativa contra *Sarcoptes scabiei* e *Pediculus humanus capitis*.
Usos. Tratamento individual e em massa nas áreas endêmicas. Provável eficácia em quadros determinados pela migração tecidual de larvas de nematódeos, como na larva migrans visceral e na hiperinfecção e disseminação da estrongiloidíase. Pediculose e escabiose não responsivas a tratamento tópico.
Contraindicação. Hipersensibilidade aos componentes da fórmula.

Posologia

- *Estrongiloidíase, filaríase, pediculose e escabiose*: dose única de 200 μg/kg.
- *Oncocercose*: 150 μg/kg, dose única. Evitar em crianças com menos de 5 anos de idade ou com menos de 15 kg de peso.

Modo de administração. VO. Ingerir os comprimidos com o estômago vazio e água.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção:* é adequada no TGI.
- *Pico de ação*: 3-6 meses.
- *Biotransformação*: metabolismo hepático (> 97%).
- *Meia-vida*: 16-35 h.
- *Eliminação*: urina (< 1%) e fezes.

Ajuste para função hepática e renal. Sem informação na IH. Não é necessário ajuste, pois a excreção é fecal. Não necessita de reposição na diálise.
Efeitos adversos. No início do tratamento, ocorrem sintomas provavelmente decorrentes da destruição maciça de parasitas: febre, cefaleia, tontura, prurido, edema cutâneo, adenopatias e hipotensão. São menos frequentes do que com o uso de outras drogas (dietilcarbazina).
Interações. Não há relatos sobre interações significativas.
Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação. O fabricante recomenda não usar na lactação.

Levamisol

O levamisol é um medicamento alternativo aos benzimidazóis no tratamento do *Ascaris lumbricoides*.

Nome comercial. Ascaridil®.
Apresentações. Cpr de 80 ou 150 mg.
Espectro. *Ascaris lumbricoides, Ancylostoma* sp., *Strongyloides stercoralis* e microfilárias. Pouco efeito sobre *Trichuris trichiura* e *Enterobius vermiculares.*
Uso. Ascaríase.
Contraindicação. Hipersensibilidade aos componentes da fórmula.
Posologia. Dose única, VO, de 80 mg (crianças) ou 150 mg (adolescentes e adultos).
Parâmetros farmacocinéticos. Sem informação na literatura consultada.
Ajuste para função hepática e renal. Sem informação na IH. Não necessita de ajuste na IR. Não necessita de reposição na diálise.
Efeitos adversos. Náuseas, vômitos, desconforto abdominal, fadiga, cefaleia, tonturas, insônia e confusão. Pode ocorrer, ainda, agranulocitose reversível, exantema cutâneo e febre.
Interações. Não disponível na literatura consultada.
Gestação e lactação. Não disponível na literatura consultada.

Niclosamida

É considerada uma droga de segunda escolha para o tratamento de *Taenia saginata*, *Diphyllobothrium latum*, *Hymenolepis nana* e muitos outros cestódeos. A destruição dos segmentos e a liberação dos ovos viáveis em pacientes infectados por *Taenia solium* favorecem o risco de autoinfecção, causando cisticercose, daí a necessidade do uso de laxantes.
Nome comercial. Atenase®.
Apresentação. Cpr mastigáveis de 500 mg.
Espectro. *Taenia saginata, Taenia solium, Diphyllobothrium latum, Hymenolepis nana*. Atua também contra *Enterobius vermicularis*.
Usos. Teníases e infecções por *Hymenolepis* sp.
Contraindicações. Sem informação na literatura consultada.
Posologia. *11-34 kg*: 1 g, VO, dose única; *acima de 34 kg*: dose única de 1,5 g, VO; *abaixo de 11 kg*: 500 mg, dose única, VO. Adultos: 2 g, VO, dose única (em infecções por *T. solium,* é necessário o uso de laxantes, 1-2 h após, tais como 15-20 g de sulfato de magnésio ou de sulfato de sódio). Em infecções por *H. nana*, usar dose de 2 g, VO, de 24 em 24 h, por sete dias.
Parâmetros farmacocinéticos. Sem informação na literatura consultada.
Ajuste para função renal. Não disponível na literatura consultada.
Efeitos adversos. Dor abdominal e náuseas.
Interações. Não disponível na literatura consultada.
Gestação e lactação. Seguro durante a gestação; categoria de risco B. Não há estudos sobre uso na lactação.

Comentários

- A destruição dos segmentos e a liberação dos ovos viáveis em pacientes infectados por *Taenia solium* implica risco de autoinfecção, causando cisticercose, daí a necessidade do uso de laxantes.

Piperazina

A piperazina é altamente efetiva contra *Ascaris lumbricoides* e *Enterobius vermicularis*.

O seu efeito predominante é a paralisia flácida, por ser um agonista dos receptores GABA, o que resulta na expulsão das larvas pela peristalse.

Nome comercial. Veroverme®.
Apresentação. Susp com 130 mg/mL.
Espectro. *Ascaris lumbricoides* e *Enterobius vermiculares.*
Usos. Ascaríase (especialmente na oclusão intestinal por bolo de *Ascaris lumbricoides*) e oxiurose/enterobíase.
Contraindicação. História de epilepsia.

Posologia

- *Ascaríase:* 75 mg/kg (até 3,5 g), de 24 em 24 h, por dois dias; repetir duas semanas após. Na oclusão por bolo de *Ascaris lumbricoides*, administrar laxante 2 h após o uso de piperazina.
- *Oxiurose*: 65 mg/kg (até 2,5 g), de 24 em 24 h, por sete dias, repetindo duas semanas após.

Parâmetros farmacocinéticos. Sem informação na literatura consultada.
Ajuste para função hepática e renal. Informação não disponível.
Efeitos adversos. Distúrbios neurológicos transitórios, urticária, distúrbios gastrintestinais e, raramente, exacerbação de epilepsias, distúrbios visuais, ataxia e hipotonia.
Interações. Informação não disponível.
Gestação e lactação. Segura durante a gravidez e lactação.

Comentários

- Por ser excretada via renal, pode ocorrer nefrotoxicidade em pacientes com disfunção renal.

Praziquantel

As infecções por cestódeos e trematódeos respondem favoravelmente a esse agente, especialmente o *Schistosoma mansoni*, sendo a droga de escolha para essa infecção.

> O praziquantel apresenta dois efeitos principais em esquistossomas adultos. No momento da sua concentração mais baixa, causa aumento da atividade muscular, seguido de contração e paralisia espástica. No pico da concentração sérica, o praziquantel causa lesão do tegumento do esquistossoma por um influxo de cálcio excessivo, mecanismo que parece ser o principal.

Nomes comerciais. Cestox®, Cisticid®.
Apresentações. Cpr de 150 ou 500 mg.
Espectro. Ativo contra vermes cestódeos e trematódeos, como *Schistosoma* sp., *Fasciola hepatica, Paragonimus* sp., *Taenia solium*, *Taenia saginata* e *Hymenolepis nana.*
Usos. Teníase, cisticercose (inclusive neurocisticercose), esquistossomose e fasciolíase.
Contraindicação. Cisticercose ocular.
Posologia. *Esquistossomose* (*S. mansoni*): 40-75 mg/kg/dia, VO, divididos de 12 em 12 h, por um dia; *teníase*: 10-20 mg/kg, dose única; *cisticercose*: 50-60 mg/kg/dia, divididos de 8 em 8 h, por 14 dias. Em pacientes com numerosos cistos corticoide pode ser útil para reduzir a resposta inflamatória. Na neurocisticercose, administrar dexametasona *antes* de iniciar o praziquantel.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção:* ~80%.
- *Pico plasmático:* 1-3 h.
- *Biotransformação*: metabolismo de primeira passagem extenso.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: ~80%.
- *Meia-vida*: 0,8-1,5 h; 4,5 h para os seus metabólitos.
- *Eliminação*: urina (9% na forma de metabólitos).

Ajuste para função hepática e renal. Sem informação na IH. Não necessita de ajuste na IR. Não necessita de reposição na diálise.
Efeitos adversos. Náuseas, vômitos, tonturas, dor abdominal, cefaleia, urticária. Pode haver aumento da pressão intracraniana e edema cerebral no tratamento da neurocisticercose pela resposta inflamatória desencadeada.
Interações. Cimetidina, cetoconazol e miconazol induzem aumento dos níveis séricos de praziquantel. Fenitoína e carbamazepina aumentam o metabolismo e podem reduzir a eficácia do praziquantel.
Gestação e lactação. Categoria de risco B na gestação. Não amamentar até 3 dias após o uso, pois aparece no leite materno

em concentração aproximada a 25% do nível sérico.

Comentários

- Não usar em cisticercose ocular.

ANTIPROTOZOÁRIOS

Antimoniato de metilglucamina

O antimoniato de metilglucamina é usado para o tratamento das leishmanioses. Seu mecanismo de ação não foi esclarecido.
Nome comercial. Glucantime®.
Apresentação. Amp de 5 mL com 1,5 g do sal, correspondendo a 425 mg de antimônio.
Espectro. Ativo contra *Leishmania* sp.
Usos. Leishmanioses.
Contraindicações. Doenças hepática, renal ou cardíaca, tuberculose ou pneumonia.

Posologia

- Não recomendado em crianças com menos de 18 meses.
- *Leishmaniose visceral:* 20 mg/kg/dia, EV ou IM, por 15 dias, ou uma ampola, IM, 2x/semana, por cinco semanas.
- *Leishmaniose cutânea:* 10-15 mg/kg/dia.
- *Leishmaniose cutaneomucosa:* 15-20 mg/kg/dia, por 30 dias.

Modo de administração. Pode ser administrado por via IM, via EV direta ou em infusão EV, diluindo-se em soro glicosado e observando-se uma concentração na solução final de 30 mg de antimoniato de metilglucamina por mL de solução. A infusão deve ser feita em 20 min.
Parâmetros farmacocinéticos. Não disponível na literatura consultada.
Ajuste para função hepática e renal. Uso contraindicado nas disfunções importantes desses órgãos.
Efeitos adversos. Dor abdominal, náuseas, vômitos, mal-estar, síncope, aumento das transaminases, nefrotoxicidade, astenia, mialgias, artralgias, febre, exantema cutâneo, tosse e pneumonite. Ocorrem alterações no eletrocardiograma – ECG (alterações no segmento ST e prolongamento do intervalo QT). Podem ocorrer, raramente, arritmias atriais e ventriculares. Morte súbita está associada ao uso de altas doses. O dimercaprol é o antídoto em casos de superdosagem.
Interações. Não disponível na literatura consultada.
Gestação e lactação. Não recomendado.

Comentários

- Cuidado com edema de glote, no início do tratamento, em pacientes com lesões na laringe e na faringe.

Artemisina e derivados

As artemisininas são potentes e rápidos agentes antimaláricos. Seu uso tem crescido especialmente entre as infecções severas por *Plasmodium falciparum*.
Nomes comerciais. Fornecidos pelas Secretarias Estaduais da Saúde.
Apresentações. Artesunato – cpr com 50 mg, amp com 60 mg/mL. Artemeter – amp com 80 mg/mL.
Espectro. Ativo contra *Plasmodium* sp. e *Toxoplasma gondii.*
Usos. Malária causada por *Plasmodium falciparum* resistente à cloroquina, especialmente na malária grave com alterações neurológicas.
Contraindicações. Sem informações na literatura consultada.

Posologia

Adultos

- *Artesunato*: 1 mg/kg, EV, nos tempos 0, 4, 24 e 48 h.

- *Artemeter*: 2,4 mg/kg, seguido de 1,2 mg/kg/dia, por quatro dias.

Modo de administração. O artemeter somente pode ser administrado por via IM e, durante o armazenamento, deve ser protegido da luz e do calor excessivos. Havendo floculação do medicamento na ampola, pode-se aquecer levemente. O artesunato somente pode ser administrado em infusão EV. Deve ser reconstituído e imediatamente utilizado, descartando-se as sobras. Não administrar se a solução estiver cristalizada ou turva.
Incompatibilidades. Não misturar com outros medicamentos.
Parâmetros farmacocinéticos. Sem informações na literatura consultada.
Ajuste para função hepática e renal. Informação não disponível.
Efeitos adversos. Alterações gastrintestinais, prurido e hipotensão (rara) com artesunato.
Interações. Informação não disponível.
Gestação e lactação. Evitar uso até melhor avaliação. Há estudos em animais com relato de toxicidade para o embrião.

Comentários

- São drogas para uso exclusivo em malária resistente à cloroquina.
- Atentar para as normas técnicas atualizadas que podem ser obtidas nos Serviços de Vigilância Sanitária das Secretarias Estaduais de Saúde.
- A tendência é o uso de drogas combinadas na malária por *P. falciparum*.

Benzonidazol

Trata-se de um derivado nitroimidazólico usado para o tratamento da doença de Chagas. Nos casos agudos, essa droga produz remissão rápida da febre e de outros sintomas, ao mesmo tempo em que cai a parasitemia.

Nome comercial. Rochagan®.
Apresentação. Cpr com 100 mg.
Espectro. Ativo contra o *Trypanosoma cruzi*.
Uso. Infecção por *T. cruzi*.
Contraindicações. Sem informação na literatura consultada.
Posologia. 5-10 mg/kg/dia, de 12 em 12 h, por 60 dias. Adultos: 5-7,5 mg/kg/dia, de 12 em 12 h, por 60 dias.
Parâmetros farmacocinéticos. Informação não disponível.
Ajuste da dose conforme função hepática e renal. Informação não disponível.
Efeitos adversos. Alterações cutâneas (dermatite fotossensível e eritema polimorfo), intolerância gástrica, mielossupressão e neurite periférica reversível dose-dependente, em geral no final do período de tratamento.
Interações. Informação não disponível.
Gestação e lactação. Contraindicado na gravidez. Informação não disponível na lactação.

Comentários

- Na fase aguda da doença de Chagas ou em fase crônica recente, a meta é a negativação da sorologia, o xenodiagnóstico e o PCR (reação em cadeia pela polimerase). Na fase crônica, muitas vezes as provas imunológicas persistem positivas, não se podendo falar em cura clínica definitiva.

Cloroquina

A cloroquina é altamente efetiva contra as formas eritrocitárias de *Plasmodium vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* e *P. falciparum*, sendo a profilaxia e o tratamento de escolha quando esses agentes estão envolvidos. Seu uso não se restringe apenas ao tratamento da malária. Pode ser usada alternativamente ao metronidazol (quando este está contraindicado ou não dispo-

nível) para infecções hepáticas por *Entamoeba histolytica*. Também é uma droga secundária para o tratamento de doenças crônicas, como, por exemplo, lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatoide, lúpus discoide e sarcoidose.

O mecanismo de ação da cloroquina ainda não está claro, mas parece interferir na síntese de hemozoína. Em raros casos, a cloroquina pode causar hemólise em pacientes com deficiência da enzima G6PD.

Nomes comerciais. Quinacris®; também é fornecido pelas Secretarias Estaduais da Saúde.
Apresentações. Cloroquina – cpr de 150 mg e 250 mg; difosfato de cloroquina – cpr de 250 mg.
Espectro. Ativa contra as formas eritrocíticas do *Plasmodium vivax, ovale, malariae* e algumas cepas do *Plasmodium falciparum*. Útil também na amebíase hepática (*Entamoeba histolytica*).
Usos. Malária, piroplasmose (babesiose) e amebiose hepática.
Contraindicações. Alterações visuais com o tratamento.

Posologia

- *Tratamento supressivo da malária:* 10 mg/kg/base, na primeira dose, 5 mg/kg/base, 6 h após, e 5 mg/kg, dose diária, por dois dias.
- *Amebíase hepática (após uso de emetina e deidroemetina):* 10 mg/kg/base/dia, por 2-3 semanas (até 300 mg/base/dia).

Adultos

- *Tratamento supressivo da malária:* 600 mg, VO, na primeira dose, e 300 mg, VO, no segundo e no terceiro dias; 250 mg, IM, de 6 em 6 h, caso não esteja disponível VO.
- *Amebíase hepática (após uso de emetina ou deidroemetina):* 600 mg/base, VO, dose diária, por dois dias, e, após, 300 mg/base, VO, dose diária, por 2-3 semanas.

Modo de administração. Administrar somente por VO ou IM. Não misturar com outros medicamentos.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção:* é rápida a partir do TGI (89%).
- *Pico plasmático:* 1-2 h.
- *Biotransformação*: metabolismo parcialmente hepático.
- *Meia-vida*: 3-5 dias.
- *Eliminação*: urina (~70% como droga inalterada); a acidificação da urina aumenta a sua eliminação.

Ajuste para função hepática e renal. Usar com cautela na disfunção hepática. Não é necessário ajuste, porém pacientes com função renal muito baixa (DCE < 10 mL/min) e que requerem tratamento prolongado devem receber 50% da dose. Não necessita de reposição na diálise.
Efeitos adversos. Cefaleia, náuseas, vômitos, visão turva, tonturas, fadiga e confusão mental. Raramente, despigmentação dos cabelos, opacidade corneana, perda de peso, insônia, leucopenia, mialgias, prurido, piora da psoríase, discrasias sanguíneas, psicose e fotofobia.
Interações. A cloroquina pode aumentar os níveis de ciclosporina, fluoxetina, lidocaína, mirtazapina, nefazodona, paroxetina, risperidona, ritonavir, venfalaxina e antidepressivos tricíclicos. Os níveis de cloroquina podem ser aumentados pelos antifúngicos azólicos, clorpromazina, cimetidina, claritromicina, delavirdina, diclofenaco, doxiciclina, eritromicina, fluoxetina, isoniazida, miconazol, nefazodona, paroxetina, pergolida, inibidores da protease, quinidina, quinino, ropinirol e verapamil. Os seus níveis podem ser reduzidos pelos antiácidos. A cloroquina

pode reduzir os níveis de ampicilina e praziquantel. Os níveis de cloroquina podem ser reduzidos pela carbamazepina, nevirapina, fenobarbital, fenitoína e rifampicina.

Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação. A secreção no leite materno é desconhecida, não sendo recomendada na lactação.

Comentários

- Cada 10 mg de base equivale a 16,6 mg de sal.
- Atualmente, não se recomenda quimioprofilaxia nas áreas de transmissão de malária no Brasil.
- São recomendadas apenas medidas de proteção individual, tais como repelentes e mosquiteiros impregnados com inseticida.

Dapsona

A dapsona é a única sulfona utilizada clinicamente. Apresenta boa atividade bacteriostática contra o *Mycobacterium leprae*. Está citada neste capítulo pela sua ação também contra o *Pneumocystis jirovecii*. Um potencial efeito adverso é a hemólise quando a dapsona é utilizada em altas doses, principalmente nos indivíduos com deficiência de G6PD.

O mecanismo de ação da dapsona é o mesmo das sulfonamidas: inibição competitiva da diidropteroato-sintetase e prevenção da utilização bacteriana do ácido para-aminobenzoico.

Nome comercial. Não é comercializada; é distribuída pelo governo.

Apresentação. Cpr de 100 mg.

Espectro. *Mycobacterium leprae* e *Pneumocystis jirovecii (carinii)*.

Usos. Hanseníase; profilaxia e tratamento da pneumocistose.

Contraindicação. Hipersensibilidade aos componentes da fórmula.

Posologia

Crianças

- *Hanseníase*: 1-2 mg/kg/dia, VO (máximo de 100 mg/dia), para crianças até 12 anos. Acima dessa idade, usar doses para adultos.
- *Profilaxia da pneumocistose*: 2 mg/kg/dia, 1x/dia (máx. 100 mg), ou 4 mg/kg, 1x/semana (máximo 200 mg).

Adultos

- *Hanseníase*: 100 mg/dia, VO (iniciar com uma dose menor).
- *Profilaxia da pneumocistose*: 25-50 mg, VO, de 24 em 24 h, ou 100 mg, VO, 2x/semana.
- *Tratamento da pneumocistose*: 100 mg, VO, de 24 em 24 h, por 21 dias (usar em combinação com trimetoprima, 5 mg/kg, VO, de 6 em 6 h). A trimetoprima não está disponível no Brasil isoladamente.

Modo de administração. VO. Ingerir os comprimidos com alimentos se ocorrerem efeitos no TGI.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção:* é adequada a partir do TGI.
- *Biotransformação*: metabolismo hepático.
- *Meia-vida*: 30 h.
- *Eliminação*: urina (~85%).

Ajuste para função hepática e renal. Sem informação na IH. Não há orientações específicas para a IR.

Efeitos adversos. Cefaleia, náuseas, anemia (interromper o tratamento se a contagem total de hemácias cair abaixo de 3 milhões), hematúria, cilindrúria, albuminúria, dermatite medicamentosa, anemia hemolítica em deficiência de G6PD, metaglobulinemia, agranulocitose e neuropatia periférica.

Interações. Antagonistas do ácido fólico (metotrexato) podem aumentar o risco de reações hematológicas da dapsona. A trimetoprima pode aumentar o risco de toxicidade de ambas as drogas.
Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação. É secretada no leite materno, por isso não é recomendada na lactação.

Dicloracetamida (teclozam)

Nome comercial. Falmonox®.
Apresentações. Cpr de 100 ou 500 mg; susp com 50 mg/5 mL de 90 mL.
Espectro. Atua contra *Entamoeba histolytica* na forma intraluminal.
Usos. Para completar o tratamento da amebiose invasiva ou para o tratamento da amebiose intestinal crônica (portadores assintomáticos de cistos).
Contraindicações. Sem informação na literatura consultada.

Posologia

Crianças

- < 7 anos: 50 mg, 3x/dia.

Adulto

- 100 mg, VO, de 8 em 8 h, por cinco dias.

Parâmetros farmacocinéticos. Sem informação na literatura consultada.
Ajuste para função hepática e renal. Não disponível na literatura consultada.
Efeitos adversos. Não disponível na literatura consultada.
Interações. Não disponível na literatura consultada.
Gestação e lactação. Não disponível na literatura consultada.

Furazolidona

A furazolidona é um fármaco alternativo para o tratamento da giardíase. Sua ação antibacteriana e antiprotozoária se faz por meio da inibição de diversas reações enzimáticas. Deve ser utilizada com cautela em indivíduos com deficiência de G6PD.
Nome comercial. Giarlam®.
Apresentações. Cpr de 200 mg; susp com 50 mg/5 mL de 70 mL.
Espectro. Ativo contra *Giardia intestinalis*. Possui alguma atividade contra *Isospora belli, Entamoeba histolytica, Balantidium coli* e *Trichomonas vaginalis*, além de algumas bactérias (*Shigella* sp., *Salmonella* sp. e *Escherichia coli*).
Uso. Giardíase.
Contraindicação. Hipersensibilidade aos componentes da fórmula.

Posologia

Crianças

- 7 mg/kg/dia, em 2-4 doses, por 7-10 dias.

Adultos

- 100 mg, VO, de 6 em 6 h, por 7-10 dias.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção:* é pequena.
- *Eliminação*: urina (33% como metabólitos e droga ativa).

Ajuste para função hepática e renal. Informação não disponível.
Efeitos adversos. Náuseas, vômitos, diarreia, reações alérgicas (hipotensão, urticária, infiltrado pulmonar, febre e exantema cutâneo), hipoglicemia, cefaleia e, raramente, anemia hemolítica (em pacientes com deficiência de G6PD e em neonatos), reação dissulfiram-símile e polineuropatia.
Interações. Níveis séricos aumentados com aminas simpaticomiméticas, antidepressivos tricíclicos, inibidores da monoaminoxidase (IMAOs), alimentos contendo tiramina, meperidina, fluoxetina, paroxetina, sertralina e trazodona. Aumento da toxicidade da levodopa. Evitar o consumo de álcool.

Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação. Não recomendada durante a lactação, já que a secreção no leite materno é desconhecida.

Mefloquina

Essa é uma alternativa para profilaxia e tratamento do *Plasmodium falciparum* e *P. vivax* resistentes à cloroquina. O mecanismo de ação da mefloquina não é completamente conhecido, mas parece ser similar ao da cloroquina.

Nome comercial. Não é comercializado; é distribuído pelo governo.

Apresentação. Cpr de 250 mg.

Espectro. *Plasmodium* sp.

Uso. Tratamento da malária causada por *P. falciparum*.

Contraindicações. Crianças com peso corporal inferior a 15 kg; IR, história de convulsão, anormalidades da condução cardíaca, transtorno psiquiátrico grave.

Posologia. *Profilaxia* (não recomendada no Brasil) – *doses semanais conforme peso corporal:* 15-19 kg, 1/4 do comprimido VO; 20-30 kg, 1/2 comprimido; 31-45 kg, 3/4 do comprimido e, acima de 45 kg, 1 comprimido. O tratamento deve ser iniciado duas semanas antes de viagem para locais afetados. *Tratamento:* quatro comprimidos, VO, dose única (1.000 mg), ou 25 mg/kg, até o máximo de 1.000 mg.

Modo de administração. VO, com alimentos e água.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção:* é adequada a partir do TGI.
- *Pico plasmático:* 6-24 h.
- *Biodisponibilidade:* aumentada com alimentos.
- *Biotransformação*: metabolismo hepático, formando metabólitos inativos.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: 98%.
- *Meia-vida*: 21-22 dias.
- *Eliminação*: fezes (primariamente) e urina (9% como droga inalterada, 4% como metabólitos).

Ajuste para função hepática e renal. Os níveis de mefloquina podem aumentar na disfunção hepática; não há, entretanto, orientações específicas. É contraindicada na IR.

Efeitos adversos. São raros quando utilizada para profilaxia. Podem ocorrer vertigens, náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal e anorexia. *Rash* cutâneo, bradicardia, prurido, astenia e elevação transitória das transaminases são menos frequentes. Os efeitos colaterais são diminuídos pelo uso de comprimidos revestidos.

Interações. Usar com cautela em pacientes utilizando medicamentos que alteram a condução cardíaca. Toxicidade aumentada com quinino e quinidina. Os níveis de mefloquina podem ser aumentados pelos antifúngicos azólicos, clorpromazina, cimetidina, claritromicina, delavirdina, diclofenaco, doxiciclina, eritromicina, fluoxetina, isoniazida, miconazol, nefazodona, paroxetina, pergolida, inibidores da protease, quinidina, quinino, ropinirol e verapamil. A mefloquina pode reduzir os efeitos de ácido valproico, carbamazepina, fenobarbital e fenitoína. Os níveis de mefloquina podem ser reduzidos pela carbamazepina, nevirapina, fenobarbital, fenitoína e rifampicina. A aplicação da vacina oral de vírus vivo atenuado Ty21a deve ser adiada por pelo menos 24 horas após a administração de mefloquina.

Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação. É secretada no leite materno, por isso não é recomendada na lactação.

Comentários

- O uso profilático deve ser acompanhado de contraceptivos em mulheres na idade fértil.
- *Resposta terapêutica esperada (malária):* afebril em 48 h e parasitemia zero em três dias.

Nimorazol

Nomes comerciais. Naxogin®.

Apresentações. Cpr de 500 mg; xpe 10 mL/250 mg.
Usos. Amebíase intestinal e extraintestinal, tricomoníase, giardíase, *Gardnerella*, infecções por microorganismos anaeróbios.
Contraindicações. Gestação, lactação, epilepsia, IH e IR.

Posologia

- Tricomoníase: dose única de 2 g.
- Giardíase: 500 mg, 2x/dia, durante 2 dias.

Modo de administração. VO; os comprimidos devem ser tomados preferencialmente após as refeições.
Parâmetros farmacocinéticos. Sem informação na literatura consultada.
Ajuste para função hepática e renal. Contraindicado nessas condições.
Efeitos adversos. Náusea, dispepsia, dor epigástrica, vômitos.
Interações. Sem informações na literatura consultada.
Gestação e lactação. Contraindicado nessas condições.

Nitazoxanida

A nitazoxanida é um antiparasitário sintético de amplo espectro. Seu uso aplica-se especialmente para a giardíase e a criptosporidíase. O seu mecanismo de ação exato é desconhecido; entretanto, ela parece interferir na reação de transferência de elétrons dependente da enzima PFOR, essencial no metabolismo anaeróbico.
Nome comercial. Annita®.
Apresentações. Fr-susp oral com 20 mg/mL de 45 ou 100 mL; cpr de 500 mg.
Espectro. *Entamoeba histolytica, Giardia intestinalis, Balantidium coli, Blastocistis hominis, Enterobius vermicularis, Ascaris lumbricoides, Ancylostoma duodenalis, Trichuris trichiura, Hymenolepis nana, Schistosoma haematobium, Strongyloides stercoralis, Isospora belli, Cryptosporidium parvum*.
Usos. Verminoses e protozooses intestinais.
Contraindicação. Hipersensibilidade aos componentes da fórmula.

Posologia

- *Crianças a partir de 1 ano de idade*: 7,5 mg/kg/dose, a cada 12 horas, por 3 dias.
- *Adultos*: 500 mg, a cada 12 horas, por 3 dias.
- *Criptosporidiose em imunodeprimidos*: 0,5 a 1 g, a cada 12 h, por 14 dias.

Modo de administração. VO. Deve ser administrada com alimentos, pois eles aumentam a absorção da droga.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Biotransformação*: metabolismo hepático, formando o metabólito ativo tizoxanida, o qual sofre conjugação à tizoxanida glicuronídeo.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: > 99% tizoxanida.
- *Meia-vida*: 1-4 h para os seus metabólitos.
- *Eliminação*: urina e fezes.

Ajuste para função renal. Usar com cautela nessas condições clínicas; não há recomendações específicas.
Efeitos adversos. Náuseas, cefaleia, anorexia, vômitos, cólicas.
Interações. Pode elevar os níveis plasmáticos de cumarímicos e varfarina, assim como da fenitoína.
Gestação e lactação. Categoria de risco B na gestação. A secreção no leite materno é desconhecida; usar, portanto, com cautela na lactação.

Comentários

- Deve ser administrada com alimentos, pois eles aumentam a absorção da droga.

Oxamniquina

A oxamniquina é uma droga de segunda linha alternativa ao praziquantel no tratamento da esquistossomose.

Nome comercial. Mansil®.

Apresentações. Cps com 250 mg; susp com 50 mg/mL de 12 mL.

Espectro. *Schistosoma mansoni*.

Usos. Segunda escolha para esquistossomose mansônica.

Contraindicações. Sem informação na literatura consultada.

Posologia

- *Crianças abaixo de 30 kg*: duas doses de 10 mg/kg, com intervalo de 2-8 h.
- *Adultos e crianças acima de 30 kg*: dose única de 12-15 mg/kg.

Modo de administração. VO. Não há informação da relação da administração desse fármaco com os alimentos.

Parâmetros farmacocinéticos. Sem informação na literatura consultada.

Ajuste para função hepática e renal. Não disponível na literatura consultada.

Efeitos adversos. Vertigens, sonolência, aumento das transaminases, eosinofilia e, raramente, convulsões.

Interações. Não disponível.

Gestação e lactação. Evitar, pois é teratogênica em animais.

Pentamidina

A pentamidina é um antiprotozoário com amplo espectro de ação, inclusive contra alguns fungos. É ativo para o *Pneumocystis*, *Trypanosoma brucei*, *T. gambiense* (agentes da doença do sono na África) e algumas formas de *Leishmania* sp. resistentes aos antimoniais. O seu mecanismo de ação não é completamente conhecido, mas parece exercer diversas ações em diferentes parasitas.

Nome comercial. Fauldpenta®.

Apresentação. Fr-amp com 300 mg de 10 mL.

Espectro. Ativo contra o *Pneumocystis*, *Trypanosoma brucei*, *T. gambiense* (agentes da doença do sono na África) e algumas formas de *Leishmania* sp.

Usos. Pneumocistose, tripanossomose africana e leishmaniose visceral em áreas com parasitas resistentes aos antimoniais, como no norte da África.

Contraindicação. Hipersensibilidade aos componentes da fórmula.

Posologia

- *Pneumocistose – tratamento:* 4 mg/kg/dia, EV, por 14-21 dias.
- *Profilaxia (a partir dos 5 anos de idade):* 300 mg, uma vez ao mês, por inalação em aparelho Respigard II ou equivalente.
- *Leishmania donovani:* 2-4 mg/kg/dia, em até 15 doses.
- *Tripanossomose africana:* 4 mg/kg/dia, IM, por 10 dias, e a mesma dose, IM, de 6 em 6 meses para profilaxia.

Modo de administração. Reconstituir o pó com 3 mL de água destilada. Aspirar a dose a ser administrada e diluir em 50-250 mL de soro glicosado. Infundir ao longo de 60 min. Administrar por via IM ou em infusão EV; não utilizar a via EV direta. Incompatível com cloreto de sódio.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção:* é adequada com a administração IM.
- *Meia-vida*: 6,4-9,4 h, prolongada na IR.
- *Eliminação*: urina (33-66% como droga inalterada).

Ajuste para função hepática e renal. Usar com cautela em pacientes com disfunção hepática. DCE 10-50 mL/min: administrar a cada 24-36 h. DCE < 10 mL/min: administrar a cada 48 h. Não necessita de reposição na diálise.

Efeitos adversos. Hipotensão, hipoglicemia (seguido por diabete melito), vômi-

tos, leucopenia, trombocitopenia, anemia, dor no local da injeção, distúrbios do trato gastrintestinal, gosto metálico, dano renal reversível, agravamento do diabete, choque, hipocalcemia, dano hepático, cardiotoxicidade (arritmias), *delirium*, exantema cutâneo e, raramente, anafilaxia, pancreatite aguda, hipercalcemia e reação Jarish-Herxheimer.

Interações. Nefrotoxicidade aumentada com aminoglicosídeos, anfotericina B, vancomicina e cisplatina.

Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação. Sem informações sobre a lactação.

Pirimetamina

A pirimetamina, juntamente com a sulfadiazina, é o tratamento de escolha para a infecção por *T. gondii*. Como antimalárico, a pirimetamina deve ser usada apenas para o tratamento da infecção por *P. falciparum* resistente à cloroquina, em áreas em que a resistência à pirimetamina não tenha se desenvolvido completamente. Pode ocorrer o desenvolvimento de anemia megaloblástica pela interferência no metabolismo do folato.

Nomes comerciais e apresentações. Daraprim® (cpr de 25 mg), Fansidar® (associado com sulfadoxina – amp de 2,5 mL).

Espectro. Em associação a sulfas: *Plasmodium* sp., *Toxoplasma gondii, Pneumocystis carinii* e *Isospora belli.*

Uso. Toxoplasmose (associada a uma sulfonamida).

Contraindicação. Anemia megaloblástica secundária à deficiência de ácido fólico.

Posologia

Toxoplasmose (em associação à sulfadiazina)

- *Recém-nascidos e lactentes*: dose inicial de 2 mg/kg/dia, a cada 12 h, por dois dias. Depois, 1 mg/kg/dia, por seis meses; após, 1 mg/kg, 3x/semana, por mais seis meses. Administrar ácido folínico, 5-10 mg, 3x/semana para prevenir toxicidade hematológica.
- *Crianças*: 2 mg/kg/dia, a cada 12 h, por três dias, seguidos de 1 mg/kg/dia (máximo de 25 mg), em duas doses diárias, por quatro semanas, com ácido folínico, 5-10 mg, 3x/semana.
- *Profilaxia de recorrência da toxoplasmose*. Acima de 1 mês de idade: 1 mg/kg/dia, em associação com sulfadiazina ou clindamicina, mais ácido folínico, 5 mg, a cada três dias.

Adultos

- *Toxoplasmose:* 25 mg/dia, VO, 3-4 semanas, associada à sulfadiazina, 2-6 g/dia, divididos de 6 em 6 h, por 3-4 semanas.
- *Toxoplasmose cerebral em pacientes com AIDS:* pirimetamina em dose de ataque de 200 mg, seguida de 50-100 mg, VO, de 24 em 24 h, associada à sulfadiazina, 1-2 g, VO, divididos de 6 em 6 h, por toda a vida. Após 3-8 semanas, pode-se tentar reduzir a dose da pirimetamina para 25 mg, 1x/dia.
- *Profilaxia da pneumocistose*: 50-75 mg/semana, em associação a dapsona mais ácido folínico, 25 mg, 1x/semana.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Início de ação:* ~1 h.
- *Absorção:* é bem absorvida.
- *Biotransformação:* hepática.
- *Ligação a proteínas plasmáticas:* 80-87%.
- *Meia-vida:* 80-95 h.
- *Pico sérico:* 1,5-8 h.
- *Eliminação*: urina (20-30% como droga inalterada).

Ajuste para função renal. Usar com cautela na IH e na IR.

Efeitos adversos. Discrasias sanguíneas, deficiência de ácido fólico e, raramente, exantema, vômitos, convulsões, choque e eosinofilia pulmonar.

Interações. Hepatotoxicidade leve com o uso concomitante de lorazepam. O uso concomitante de outras drogas antifolínicas (sulfonamidas, trimetoprima) aumenta o risco de supressão medular.
Gestação e lactação. Contraindicada nos quatro primeiros meses de gravidez; categoria de risco C. Secretada no leite materno, por isso não é recomendada na lactação.

Comentários

- Na toxoplasmose ocular, recomenda-se o uso associado de corticoides.
- Em caso de alergia à sulfa, substituí-la no tratamento da toxoplasmose cerebral por clindamicina, 450-600 mg, VO, ou 600 mg, EV, de 6 em 6 h, no tratamento na fase aguda, e 300 mg, VO, de 6 em 6 h, na supressão.

Primaquina

Ao contrário dos outros antimaláricos, a primaquina age em estágios teciduais do plasmódio no fígado para prevenir as recaídas de malária, mas somente para o *P. vivax* e para o *P. ovale*. Os pacientes com doença sistêmica com tendência à granulocitopenia não devem receber primaquina.

Muito pouco é entendido sobre o seu mecanismo de ação. Sabe-se, entretanto, que a droga é convertida em compostos eletrofílicos que agem como mediadores oxidor-redutores, gerando espécies reativas de oxigênio. Indivíduos com deficiência da enzima G6PD podem desenvolver hemólise e anemia hemolítica com o uso da droga, sendo, por isso, indicado teste para deficiência de G6PD antes de iniciar a terapia com primaquina.

Nome comercial. Não é comercializada; é fornecida pelas Secretarias Estaduais de Saúde.
Apresentação. Cpr de 15 mg.
Espectro. Formas exoeritrocíticas do *Plasmodium vivax* e do *Plasmodium ovale* no fígado.
Usos. Tratamento radical da malária por *P. vivax* e *P. ovale*. Como complemento do tratamento supressivo com cloroquina ou outras alternativas. Em associação à clindamicina como tratamento alternativo da pneumocistose.
Contraindicações. Depressão da medula óssea; uso concomitante com drogas que podem causar depressão medular.
Posologia. 0,3 mg/kg/dia, por 14 (malária) ou 21 dias (pneumocistose). *Adultos*: 15 mg/dia, por 14 (malária) ou 21 dias (pneumocistose).
Modo de administração. VO. Ingerir com alimentos para reduzir os efeitos adversos sobre o TGI.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção:* é adequada a partir do TGI.
- *Pico plasmático:* 1-2 h.
- *Biotransformação*: metabolismo hepático, formando metabólitos ativos.
- *Meia-vida*: 3,7-9,6 h.
- *Eliminação*: urina (pequenas quantidades como droga inalterada).

Ajuste para função renal e reposição na diálise. Não disponível na literatura consultada. A droga é de excreção predominantemente renal.
Efeitos adversos. Cólicas abdominais, dor epigástrica, náuseas, anemia, cirrose (metemoglobinemia), leucocitose, hemólise em pacientes com deficiência de G6PD e, raramente, hipertensão e arritmias.
Interações. Indutores enzimáticos podem reduzir os seus níveis séricos.
Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação. A secreção no leite materno é desconhecida.

Quinino

O quinino é a droga de escolha para o tratamento da infecção por *P. falciparum* resistente à cloroquina. O uso medicinal

do quinino data de mais de 350 anos. A droga age primariamente contra as formas eritrocitárias assexuadas do *P. falciparum* e tem pouco efeito sobre as formas hepáticas do parasita. Em infecções multirresistentes e severas, outras drogas são associadas, como sulfonamida e tetraciclina.

O quinino é associado à seguinte tríade de efeitos adversos por toxicidade dose-dependente, quando administrado em doses excessivas: cinchonismo (zumbido, cefaleia, náuseas, dor abdominal, distúrbios visuais) e hipoglicemia, hipotensão.

Nome comercial. Não é comercializado; é fornecido pelas Secretarias Estaduais de Saúde.

Apresentações. *Cloridrato:* amp com 500 mg; *quinino* – amp com 600 mg; cpr de 500 mg.

Espectro. Atua na fase sanguínea assexuada do *Plasmodium* sp. (todas as formas) e na babesiose.

Usos. Malária causada por *P. falciparum* resistente ao tratamento inicial com cloroquina.

Contraindicações. Gestação, deficiência de G6PD, tromobocitopenia com quinidina ou quinino.

Posologia

- *Malária resistente à cloroquina*: 30 mg/kg/dia, a cada 8 h, em conjunto com outro agente, por 3-7 dias (máximo 2 g/dia).
- *Babesiose*: 25 mg/kg/dia, em três doses, por sete dias (máximo de 2 g/dia).

Adultos

- *Malária grave:* dose de ataque de 20 mg/kg, seguindo-se doses de 10 mg/kg, EV, de 8 em 8 h (máxima: 2 g/dia), até que a VO esteja disponível.
- *Tratamento oral:* sulfato de quinino, 650 mg, VO, de 8 em 8 h, por 3-10 dias, associado à doxiciclina, 200 mg/dia, por cinco dias, à clindamicina (900 mg, de 8 em 8 h, por três dias) ou à tetraciclina (250 mg, VO, de 6 em 6 h, por sete dias).

Modo de administração. Administrar por via IM ou em infusão EV, diluindo as ampolas em soros fisiológico ou glicosado e observando uma concentração final de 1-3 mg de quinino por mL de solução. Infundir por 240 min. Não administrar por via EV direta. VO, podendo ser ingerido com alimentos. Não misturar com outros medicamentos.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção:* é prontamente absorvido, principalmente na parte alta do intestino delgado.
- *Pico plasmático:* 1-3 h.
- *Biotransformação*: metabolismo hepático.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: 70-95%.
- *Meia-vida*: 8-14 h em adultos; 6-12 h em crianças.
- *Eliminação*: fezes e saliva, urina (< 5% como droga inalterada).

Ajuste para função hepática e renal (adultos). Não há estudos que demonstrem segurança do uso de quinino na disfunção hepática grave; usar com cautela na classe B de Child-Pugh.

DCE (mL/min)	> 50	10-50	< 10
Intervalo (h)	8	12	24

Não necessita de reposição na diálise.

Efeitos adversos. Cinchonismo (zumbido, cefaleia, náuseas, dor abdominal, distúrbios visuais), anemia hemolítica, outras discrasias sanguíneas, fotossensibilidade, hipoglicemia, arritmias, hipotensão, febre e, raramente, cegueira, morte súbita, se injetado rapidamente, e hipotrombinemia.

Interações. Antiácidos podem reduzir a sua absorção. Os glicosídeos cardíacos e antipsicóticos fenotiazídicos podem ter os seus níveis aumentados. Fenobarbital, fenitoína e carbamazepina podem reduzir os seus níveis.

Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação. É secretado no leite materno; usar, portanto, com cautela na lactação.

Tinidazol

É um nitroimidazólico com propriedades semelhantes às do metronidazol. Os principais usos são em infecções por microrganismos anaeróbios, amebíase, giardíase e tricomoníase.
Genérico. Tinidazol.
Apresentações. Cpr de 500 mg.
Nomes comerciais. Amplium®, Facyl®, Pletil®, Tinoral®.
Apresentações. Cpr revestidos de 500 mg.
Espectro. *Entamoeba hystolitica, Giardia intestinalis, Trichomonas vaginalis* e germes anaeróbios.
Usos. Infecções por germes anaeróbios, amebíase, giardíase, tricomoníase.
Contraindicações. Gestação ou risco de gestação.

Posologia

- *Amebíase:* 50-60 mg/kg/dia, VO, de 24 em 24 h, por 3-5 dias.
- *Giardíase:* dose única de 30-50 mg/kg, VO (máximo 2 g).

Modo de administração. VO. Ingerir os comprimidos com alimentos ou logo após.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção:* é rápida a partir do TGI.
- *Pico plasmático:* 2 h.
- *Biotransformação*: metabolismo hepático, formando metabólitos ativos.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: 12%.
- *Meia-vida*: 12-24 h.
- *Eliminação*: urina (droga inalterada e metabólitos) e fezes.

Ajuste para função hepática e renal. Sem informação na IH. Não necessita de ajuste na IR.

Efeitos adversos. Gosto amargo, náuseas, vômitos, cefaleia, flatulência, diarreia e reação dissulfiram-símile.
Interações. Efeito dissulfiram-símile com o uso associado de bebidas alcoólicas.
Gestação e lactação. Evitar o uso.

Comentários

- Reduzir a dose se houver IH e IR concomitantes.

FÁRMACOS UTILIZADOS NO TRATAMENTO DA ESCABIOSE E PEDICULOSE

Deltametrina

Nomes comerciais. Deltacid®, Deltabras®, Deltalab®, Deltapil®, Deltracin®, Deotrin®, Escabin®, Escabron®, Hexafen®, Neolend®, Pediderm®, Pilensar®.
Apresentações. Loção: fr de 100 mL (20 mg); xampu: fr de 100 mL (20 mg), sabonete: 21 mg/70 g.
Usos. Pediculose, escabiose e infestações por carrapato.
Contraindicações. Lesões de pele (feridas ou queimaduras) que possibilitem maior absorção.
Modo de administração. *Loção.* Pediculose: durante 4 dias consecutivos, no banho, friccionar com a ponta dos dedos nas áreas atingidas, deixar agir por 5 minutos e enxaguar. Escabiose: friccionar toda a região afetada ou todo o corpo, caso necessário, deixando permanecer até o próximo banho, durante 4 dias consecutivos. Xampu: durante 4 dias consecutivos, aplicar durante o banho, friccionando as áreas atingidas com a ponta dos dedos, deixar agir por 5 minutos e enxaguar. Em todas as formas de tratamento, o mesmo esquema deve ser repetido 7 dias após o quarto dia de aplicação, devido à possibilidade de reinfestação por permanência dos ovos.
Parâmetros farmacocinéticos. Sem informação na literatura consultada.

Efeitos adversos. Irritação cutânea e ocular, alergia respiratória, reações de hipersensibilidade. Em caso de absorção, podem ocorrer efeitos neurológicos e gastrintestinais agudos.
Interações. Não foram descritas interações significativas.
Gestação e lactação. Desconhecimento dos efeitos adversos nessas condições. Considerar risco/benefício.

Comentários

- Antes do tratamento, fazer a limpeza e fervura das roupas e objetos de uso pessoal (principalmente pentes e escovas para o cabelo) do paciente e dos contactantes.
- Não aplicar perto de orifícios naturais. Em caso de contato com mucosas, lavar abundantemente.

Permetrina

Nomes comerciais. Clean Hair®, Kwell®, Nedax®, Pediletan®, Permetel®, Permitrat®, Piodrex®, Piosan®, Piosidim®, Piolend®, Pioletal®, Toppyc®.
Apresentações. Loção cremosa 1% ou 5% de 60 mL; creme condicionador com 60 mL; gel capilar 1% de 60 mL; xampu com 60 mL – para uma única aplicação; sabonete com 100 g.
Usos. Escabiose e *pediculose capitis* (primeira escolha).
Contraindicações. Hipersensibilidade aos componentes da fórmula; a loção é contraindicada para uso em crianças < 2 meses.
Modo de administração. *Pediculose capitis*: após lavar o cabelo, aplicar a loção, creme ou xampu em todo o couro cabeludo, incluindo a nuca e atrás das orelhas; deixar agir por 10 minutos e então enxaguar com água. Remover as lêndeas com pente fino. O tratamento pode ser repetido em 1 semana se as lêndeas ou os piolhos ainda persistirem. Em casos resistentes, usar da mesma forma, mas deixar agir por 8-14 horas com uma touca de banho. *Escabiose*: aplicar creme ou loção 5% no corpo todo (da cabeça para baixo) e deixar por 8-14 horas e após remover com um banho. O tratamento pode ser repetido em 1 semana se os sintomas persistirem.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção:* <2%.
- *Duração de ação*: 14 dias.
- *Biotransformação*: metabolismo hepático, formando metabólitos inativos.
- *Eliminação*: urina.

Ajuste para função hepática e renal. Não é necessário ajuste.
Efeitos adversos. Prurido, eritema, *rash*, sensação de queimação.
Interações. Não foram descritas.
Gestação e lactação. Categoria de risco B na gestação. Os efeitos em lactentes são desconhecidos.

Comentários

- Evitar o contato com os olhos e mucosas.
- Na escabiose, trocar as roupas de cama e as roupas de toda a família no dia do tratamento e lavá-las com água quente.

REFERÊNCIAS

Barros E, Machado A, Bittencourt H, Caramori ML, Sprinz E. In: Antimicrobianos: consulta rápida. 4. ed. Porto Alegre: Artmed; 2008.

Brunton LL, Lazo JS, Parker KL. Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 11th ed. New York: McGraw-Hill; 2006.

Kucik CJ, Martin GL, Sortor BV. Common intestinal parasites. Am Fam Physician. 2004;69(5):1161-8.

Lacy CF, Armstrong LL, Goldman MP, Lance LL. Drug Information Handbook International. 17th ed. Ohio: Lexi-Comp; 2008-2009.

Sweetman SC. Martindale guía completa de consulta fármaco-terapéutica. 2. ed. Barcelona: Pharma; 2006.

33 ANTIRRETROVIRAIS

Eduardo Sprinz
Marcelle Duarte Alves
Patrícia R. Pereira
Marcelo W. Jeffman

Por convenção, o termo antirretrovirais (ARV) indica o grupo de fármacos com atividade específica contra o vírus da imunodeficiência humana (HIV). É uma família de medicamentos relativamente nova, sendo a zidovudina (ZDV) a mais antiga representante da classe (uso clínico desde 1987). Infelizmente, o uso contínuo dessas drogas, na maior parte das vezes, está associado ao aparecimento de toxicidade mitocondrial e/ou metabólica. A toxicidade metabólica está mais associada aos inibidores da protease, e a toxidade mitocondrial está mais associada aos inibidores da transcriptase reversa análogos aos nucleosídeos (ITRANs). As drogas devem ser utilizadas de forma combinada, pois apresentam sinergismo de ação e dificultam o aparecimento de resistência do HIV, o que aumenta a eficácia do tratamento. As drogas ARVs são divididas de acordo com seu mecanismo de ação contra o HIV.

INIBIDORES DA TRANSCRIPTASE REVERSA (ITR)

Os inibidores da transcriptase reversa (ITR) envolvem, até o momento, os análogos aos nucleosídeos, os análogos aos nucleotídeos e os que não apresentam analogia com os nucleosídeos (aqueles que apresentam atividade específica contra o HIV-1).

Ao inibir a transcriptase reversa, eles impedem o HIV de realizar sua transcrição de RNA para DNA, a fim de ser incorporado pelo genoma humano.

Análogos aos nucleosídeos (ITRANs)

Considerados a base do tratamento antirretroviral, os ITRANs são normalmente utilizados de forma associada pelo seu sinergismo de ação (como, p. ex., o uso conjunto de ZDV com lamivudina [3TC] ou entrictabina [FTC]). A associação de estavudina (d4T) com didanosina (ddI) não é recomendada pela sobreposição de toxicidade.

Os ITRANs estão implicados no aparecimento da lipoatrofia (mais comum com timidínicos e com d4T e menos com ZDV). Com a exposição prolongada, ocorre perda da gordura do tecido subcutâneo dos membros e da face, e a recuperação dessa gordura não é garantida (algumas pessoas recorrem ao implante de substâncias, como metacrilato, e outras fazem autoenxerto, principalmente na face). Representantes do mesmo grupo podem apresentar efei-

tos adversos semelhantes. É comum o aparecimento de macrocitose durante o tratamento por interferência na maturação celular. Ela não tem repercussão clínica importante e não responde à suplementação com vitamina B ou com ácido fólico/folínico. Os ITRANs podem ser hepatotóxicos, como a d4T, a ddI e a ZDV, mais frequentemente envolvidos. A toxicidade não é necessariamente cruzada, ou seja, a pessoa pode usar outro ITRAN sem que desenvolva novamente hepatotoxicidade.

Alguns ITRANs podem causar neuropatia periférica tóxica (todos aqueles com "d" na frente — d4T, mais do que ddI), que começa somente após 10 a 12 semanas de uso. Geralmente, ocorre uma apresentação simétrica e progressiva, de forma ascendente. Há diminuição de sensibilidade ao exame físico, que pode estar acompanhada de hiporreflexia.

Abacavir (ABC)

Nome comercial. Ziagenavir®.
Apresentações. Cpr de 300 mg; solução oral de 20 mg/mL com 240 mL.
Espectro. Ativo contra o HIV tipos 1 e 2.
Uso. Tratamento da infecção pelo HIV.
Contraindicação. Insuficiência hepática (IH) moderada a grave.
Posologia. Administrar 300 mg, VO, de 12/12 horas, ou dose única diária; combinação com 3TC – dose única diáras.
Modo de administração. VO. Os cpr podem ser ingeridos com ou sem alimentos.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção:* é rápida a partir do trato gastrintestinal (TGI).
- *Pico plasmático:* 0,7-1,7 h.
- *Biodisponibilidade:* 83%.
- *Biotransformação:* metabolismo hepático, formando metabólitos inativos.
- *Ligação a proteínas plasmáticas:* 50%.
- *Meia-vida:* 1,5 h.
- *Eliminação:* urina (na forma de metabólitos; 1,2% como droga inalterada) e fezes (16%).

Ajuste para função hepática e renal. Contraindicado na IH moderada a grave. Não é necessário ajuste de dose na insuficiência renal (IR).

Efeitos adversos. Reação de hipersensibilidade (2-7%), mais comum em indivíduos brancos, associado com a presença do alelo HLA-B*5701. O indivíduo apresenta um quadro progressivo: inicialmente febre, mal-estar e náuseas; após, pode ter vômitos e aparecimento de *rash* mobiliforme; eventualmente, aparecem artralgias e tosse; o tratamento deve ser suspenso e é proibido reintroduzir a droga, visto que a nova reação pode ser mortal. Seu uso recente (até seis meses após sua interrupção) está associado ao risco dobrado de evento cardiovascular. Seu uso acumulado está associado a pequeno aumento na chance de doença cardiovascular em pacientes com predisposição.
Interações. Sem interações farmacológicas relevantes. Deve haver cautela com o uso concomitante de ribavirina (chance remota de toxicidade mitocondrial e acidose lática). Não deve ser utilizada com ribavirina por risco de antagonismo de ação.
Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação. É contraindicado na amamentação.

Comentários

- Alternativa importante em indivíduos com função renal alterada.

Didanosina (ddI)

Nome comercial. Videx®.
Apresentações. Cpr de 25 mg, 50 mg e 100 mg ou pó tamponado para solução oral de 100, 167 e 250 mg (a solução é estável por 30 dias e deve ser mantida refrigerada; antes de beber, deve ser bem misturada); cpr com revestimento entérico de 250 mg e 400 mg.
Espectro. Ativa contra o HIV tipos 1 e 2.
Uso. Tratamento da infecção pelo HIV.
Contraindicação. Hipersensibilidade aos componentes da fórmula.

Posologia

- > 60 kg: 400 mg, em dose única ou dividida em 2x/dia;
- < 60 kg: 250 mg, em dose única ou dividida em 2x/dia;
- < 40 kg: 200 mg, em dose única ou dividida em 2x/dia; em casos especiais, pode-se usar dose única diária de 300 mg.

Modo de administração. Por sua labilidade em pH ácido, o cpr de ddI vem tamponado e deve ser mastigado ou dissolvido em água ou em suco de maçã para sua adequada absorção; pela mesma razão, deve ser tomado em horários distantes dos horários das refeições (pelo menos 1 hora) e dos horários de outros medicamentos, a fim de evitar qualquer problema de absorção relacionado a eles; no mínimo dois tabletes devem ser tomados por dose para garantir quantidade suficiente de tampão, o que não é necessário para o cpr com revestimento entérico.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção:* pode ocorrer degradação pelo pH ácido do estômago.
- *Biodisponibilidade:* 42%.
- *Biotransformação:* estudos em humanos não tem sido conduzidos.
- *Ligação a proteínas plasmáticas:* < 5%.
- *Meia-vida:* 1,5 h em adultos com função renal normal; 2,5-5 h na IR.
- *Eliminação:* urina (~55% à droga inalterada).

Ajuste para função hepática e renal. Não há orientações específicas para o ajuste na IH, mas esta deve ser considerada. Ajustar na IR conforme abaixo:

DCE (mL/min)	> 50	10-50	< 10
Dose (%, de 24/24 h)	100	50	25

Reposição na diálise. Dose para < 10 mL/min após hemodiálise.
Efeitos adversos. Há reações, principalmente no trato digestivo, com náuseas e meteorismo; dor abdominal, vômitos e diarreia podem ocorrer; neuropatia periférica, hiperuricemia e despigmentação retiniana raramente ocorrem. Pode causar pancreatite, principalmente com dosagem acima da recomendada; normalmente a pancreatite ocorre após a 10ª semana e dificilmente após o segundo ano de uso (o aumento da amilase não tem valor preditivo). Se o medicamento não for interrompido, a evolução do quadro será inevitável e a ddI não deverá ser utilizada novamente; eventualmente dose e tempo dependentes com hepatotoxicidade e esteatose hepática. Seu uso recente (até seis meses após sua interrupção) está associado a aumento no risco de infarto do miocárdio.
Interações. Altera o pH gástrico (exceto na apresentação de liberação entérica), e, de modo geral, todos os medicamentos devem ser utilizados em horários distantes, principalmente os inibidores da protease (não há necessidade disso com os ITRANs), os imidazólicos (cetoconazol e itraconazol), as tetraciclinas, a dapsona e as quinolonas. Os medicamentos devem ser utilizados com diferença de 2 horas em relação à ddI, exceto o indinavir (IDV), que pode ser utilizado 1 hora antes ou 2 horas após; antiácidos

devem ser utilizados ou 2 horas antes ou 1 hora após; o omeprazol diminui a absorção. Quando utilizado com tenofovir (TNF), deve ter a dose reduzida (entre 3,5-4 mg/kg/dia), pois ele aumenta a concentração da ddI; contraindicada a utilização junto com ribavirina, pela incidência aumentada de pancreatite, acidose lática e neuropatia periférica; não é recomendado o uso associado com alopurinol, devido ao aumento da concentração da ddI.

Gestação e lactação. Categoria de risco B para uso na gestação. Contraindicada na amamentação.

Comentários

- Indicada em qualquer fase do tratamento; pode ser uma opção para início ou pode ser usada nos casos de falência terapêutica (nesse caso, sua atividade dependerá do número de mutações acumuladas na transcriptase reversa).
- É uma opção quando não é possível utilizar ABC, d4T, TNF e ZDV.

Entricitabina (FTC) (não disponível no Brasil)

Nomes comerciais. Entriva®, Truvada®, Atripla®.

Apresentações. Cpr de 200 mg ou solução de 10 mg/mL; Truvada® (em associação com 300 mg de TNF); e Atripla® (associação com 300 mg de TNF e 600 mg de EFZ).

Espectro. Ativo contra o HIV tipos 1 e 2, e HBV.

Uso. Tratamento da infecção pelo HIV.

Contraindicações. Sem informação na literatura consultada.

Posologia. 1 comprimido, 200 mg, 1x/dia; solução com 240 mg, 1x/dia.

Parâmetros farmacocinéticos. Sem informação na literatura consultada.

Ajuste para função hepática e renal. Sem informação na IH. Ajustar o intervalo ou a dose (para solução oral) na IR:

DCE (mL/min)	30-49	15-29	< 15
Intervalo (h)	48	72	96
Dose (mg)	120	80	60

Reposição na diálise. Administrar 200 mg, a cada 96 h, ou 60 mg (solução oral, a cada 24 h), após diálise, nos dias de diálise.

Efeitos adversos. Cefaleia, tonturas, náuseas, vômitos, diarreia ocasional, *rash* (raro), hiperpigmentação cutânea.

Interações. Sem relatos importantes até o momento; apresenta sinergismo de ação com outras drogas ARVs (ver em Comentários).

Gestação e lactação. Categoria de risco B para uso na gestação. Não usar na lactação.

Comentários

- Droga quase sempre prescrita em qualquer combinação para início e, também, para resgate do tratamento.
- É segura, de fácil utilização e apresenta sinergismo de ação, principalmente, com TNF e ZDV. Sua mutação confere aumento de suscetibilidade a TNF, ZDV e d4T e diminui a capacidade replicativa do HIV, razão pela qual, mesmo com sua resistência, é mantida nos tratamentos de resgate.
- Deve-se ter cautela em pacientes portadores do HBV, pois a retirada do medicamento pode ocasionar exacerbação de hepatite B.

Estavudina (d4T)

Nome comercial. Zeritavir®.

Apresentações. Cps de 20, 30 e 40 mg; solução de 1 mg/mL (deve ser mantida refrigerada, sendo estável por 30 dias; deve-se agitar bem a solução antes de tomar a dose).

Espectro. Ativo contra o HIV tipos 1 e 2.

Uso. Tratamento da infecção pelo HIV.

Contraindicação. Hipersensibilidade aos componentes da fórmula.

Posologia

- > 60 kg: 40 mg, 2x/dia;
- < 60 kg: 30 mg, 2x/dia;
- < 40 kg: 20 mg, 2x/dia.

Modo de administração. VO, com ou sem alimentos.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Pico plasmático:* 1 h.
- *Biodisponibilidade:* 86,4%.
- *Biotransformação:* sofre fosforilação intracelular a um metabólito ativo.
- *Meia-vida:* 1-1,6 h.
- *Eliminação:* urina (40% como droga inalterada).

Ajuste para função hepática e renal. Sem informação na IH. Ajustar conforme a função renal, como segue:

DCE (mL/min)	26-50	10-25
Dose (mg) > 60 kg	20 mg, a cada 12 h	20 mg, a cada 24 h
≥ 60 kg	15 mg, a cada 12 h	15 mg, a cada 24 h

Reposição na diálise. Administrar dose para 10-25 mL/min após os dias de hemodiálise.

Efeitos adversos. É o mais tóxico entre os representantes da classe; a toxicidade aumenta com o tempo de exposição; associado com lipoatrofia (ver em ITRANs), hipertrigliceridemia, esteatose hepática e hepatotoxicidade, reversíveis com a interrupção da droga; neuropatia periférica após 10-12 semanas; cefaleia, *rash* cutâneo; ocasionalmente associada a náuseas e vômitos, osteopenia e distúrbios na tireoide; mais associado com desenvolvimento de diabete melito tipo II (provavelmente associado com resistência periférica à ação da insulina).

Interações. Não deve ser utilizada com ZDV, pois elas competem pelo mesmo substrato para fosforilação; não é recomendada com ddI devido à sobreposição de toxicidade.

Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação. É excretada no leite, em animais de laboratório, sendo contraindicada na amamentação.

Comentários

- É o mais tóxico entre os ITRANs e, por isso, seu uso é mais restrito; pode ser considerada para tratamento a curto prazo (tempo inferior a seis meses), ou em casos de falência terapêutica, sendo que não pode haver muitas mutações acumuladas na transcriptase reversa; não há um padrão específico de resistência *in vivo*; dificilmente funciona em casos de resistência de alto grau à ZDV.

Lamivudina (3TC)

Nomes comerciais e apresentação. Epivir® (cpr de 150 mg ou sol de 10 mg/mL), Biovir® (assoc de ZDV, 300 mg, com 3TC, 150 mg), Triovir® (assoc de 300 mg de ZDV com 300 mg de ABC e 150 mg de 3TC), Vudirax® (cpr de 150 mg).

Espectro. Ativa contra HIV tipos 1 e 2 e HBV.

Usos. Usado no tratamento do HIV e no tratamento da hepatite B crônica em atividade, ou no tratamento de indivíduos com indicação de transplante hepático que são HBe-positivo.

Contraindicação. Hipersensibilidade aos componentes da fórmula.

Posologia. Administrar 300 mg em dose única diária ou dividida em 2x/dia; quando associado à ZDV no mesmo comprimido: 1 cápsula, 2x/dia; em associação com ABC: dose única diária; < 50 kg: 2 mg/kg, 2x/dia; para hepatite B: dose de 100 mg/dia.

Modo de administração. VO, com ou sem alimentos.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção:* é rápida a partir do TGI.

- *Biodisponibilidade:* 87% para adultos; 66% para crianças.
- *Biotransformação:* 5,6% em metabólito trans-sulfóxido.
- *Ligação a proteínas plasmáticas:* < 36%.
- *Meia-vida:* 5-7 h para adultos; 2 h para crianças.
- *Eliminação:* primariamente na urina (como droga inalterada).

Ajuste para função hepática e renal. IR + hepatite B: 100 mg na primeira dose e, após, 50 mg, 1x/dia. Ajustar na IR conforme segue:

- HIV/AIDS: DCE < 50 e > 10 mL/min: a dose deve ser diminuída em 50% ou deve-se dobrar o intervalo de dose;
- DCE < 10 mL/min, 25-50 mg, 1x/dia (de preferência na apresentação em solução oral);
- HBV: DCE < 50 e > 29 mL/min: dose inicial de 100 mg e, após, 50 mg/dia;
- DCE < 29 e > 10 mL/min: dose inicial de 100 mg e, após, 25 mg/dia;
- DCE ≤ 10: dose inicial de 35-50 mg e, após, 10 mg/dia (de preferência na apresentação em solução oral).

Reposição na diálise. Não há necessidade de reposição.
Efeitos adversos. Mínima toxicidade; náuseas, dor abdominal, diarreia, *rash* cutâneo; raramente, quando ministrada em doses elevadas, há pancreatite, aumento das enzimas hepáticas e leucopenia.
Interações. Sem relatos importantes até o momento; apresenta sinergismo de ação com outras drogas ARVs (ver em Comentários).
Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação. Contraindicada na lactação.

Comentários

- Droga quase sempre prescrita em qualquer combinação para início e, também, para resgate do tratamento. É segura, de fácil utilização e apresenta sinergismo de ação, principalmente com TNF e ZDV. Sua mutação confere aumento de suscetibilidade a TNF, ZDV e d4T e diminui a capacidade replicativa do HIV, razão pela qual, mesmo com sua resistência, é mantida nos tratamentos de resgate.

Zalcitabina (ddC) – não disponível no Brasil, será retirada do mercado internacional

Nome comercial. Hivid®.
Apresentação. Cps de 0,375 mg e 0,750 mg.
Espectro. Ativa contra HIV tipos 1 e 2.
Uso. Tratamento do HIV.
Contraindicação. Hipersensibilidade aos componentes da fórmula.
Posologia. Administrar 0,75 mg, 3x/dia, de preferência em jejum.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção:* é adequada, mas variável a partir do TGI; diminuída em 39% com alimentos.
- *Biodisponibilidade:* > 80%.
- *Biotransformação:* intracelular a um agente ativo.
- *Ligação a proteínas plasmáticas:* < 4%.
- *Meia-vida:* 2,9 h; ≤ 8,5 h na IR.
- *Eliminação:* urina (> 70% como droga inalterada).

Ajuste para função hepática e renal. Sem informação na IH. Na IR, ajustar conforme segue:

DCE (mL/min)	> 50	10-50	< 10
Intervalo (h)	a cada 8 h	a cada 12 h	a cada 24 h

Reposição na diálise. Dose normal após diálise.
Efeitos adversos. Cefaleia, mal-estar; é a droga mais associada com neuropatia periférica (ver ITRANs); podem ocorrer úlceras aftoides no trato gastrintestinal e pequenas úlceras cutâneas; raramente observa-se mielossupressão e pancreatite.

Interações. Antiácidos diminuem sua absorção; cimetidina, foscarnet, anfotericina e aminoglicosídeos diminuem a excreção renal do ddC; não é aconselhado o uso com d4T ou com pentamidina, devido à sobreposição de toxicidade; antagonismo de ação com 3TC.
Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação, devendo ser utilizada somente se for indispensável. Informação não disponível na lactação.

Comentários

- Por sua toxicidade e espectro de atividade similar ao 3TC, o uso da zalcitabina foi abandonado no Brasil.

Zidovudina (ZDV)

Nomes comerciais. Revirax®.
Apresentações. Cps de 100 e 250 mg; xpe com 10 mg/mL; uso injetável EV na concentração de 10 mg/mL.
Associações. Biovir® (associado ZDV 300 mg + 3TC 150 mg).
Espectro. Ativa contra HIV tipos 1 e 2.
Usos. Tratamento do HIV e profilaxia da transmissão materno-fetal desse vírus.
Contraindicação. Hipersensibilidade aos componentes da fórmula.

Posologia

- Administrar 300 mg, 2x/dia; ZDV/3TC ou ZDV/3TC/ABC: 1 cps, de 12/12 horas;
- intraparto: 2 mg/kg, EV, em 1 hora, e, após, 1 mg/kg/hora até o nascimento do bebê.

Modo de administração. Administrar somente em infusão EV, usando, como diluentes, soro fisiológico ou glicosado e observando uma concentração final de 4 mg de ZDV por mL de sol. Infundir em 60 minutos.
Estabilidade. Após a diluição, a solução é estável por 24 horas à temperatura ambiente e por 48 horas mantida sob refrigeração (formulação injetável).
Incompatibilidades. Não misturar com outros medicamentos (formulação injetável).

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção oral:* 66-70%.
- *Pico plasmático:* 30-90 min.
- *Biotransformação:* metabolismo hepático, formando metabólitos inativos; extenso metabolismo de primeira passagem.
- *Ligação a proteínas plasmáticas:* 25-38%.
- *Meia-vida:* 1 h.
- *Eliminação:* oral: urina (72-74% como metabólitos, 14-18% como droga inalterada); EV: (45-60% como metabólitos, 18-29% como droga inalterada).

Ajuste para função hepática e renal. Na IH, não há orientações específicas. Com DCE < 10 mL/min, 300 mg/dia.
Reposição na diálise. Administrar 100-200 mg após diálise.
Efeitos adversos. Pode haver queixas vagas, tais como: cefaleia, insônia, astenia e enjoos; classicamente associada à mielossupressão, com ocorrência principalmente de leucopenia e/ou anemia; > 95% dos indivíduos apresentam macrocitose após três meses de uso; em < 5% das vezes, o uso crônico (período > 3 meses) pode levar ao aparecimento de miopatia, com aparecimento de dores musculares e fraqueza, principalmente da musculatura proximal – em casos prolongados, pode-se encontrar miocardiopatia); nessa fase, a aldolase e a creatinofosfoquinase (CPK) estão invariavelmente elevadas e é indicada a substituição da droga; o uso prolongado está associado a quadro de lipoatrofia (ver em ITRANs e estavudina); toxicidade hepática e esteatose podem ocorrer. Assim como a d4T, mas com menor frequência, também está associada com maior chance de novo diagnóstico de diabete melito tipo II.

Interações. Não deve ser utilizada com d4T, devido à competição com o mesmo substrato de fosforilação; probenecida, atovaquona, ácido valproico e fluconazol aumentam a concentração da ZDV; cimetidina diminui o *clearance* da ZDV; o uso associado do ganciclovir, do cidofovir ou de outras drogas mielossupressoras também aumenta a chance de toxicidade medular; uso com restrição na associação com ribavirina devido à sobreposição de mielotoxicidade e ao aumento na chance de acidose lática.
Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação, indicado como agente profilático na transmissão materno-fetal do HIV. Regime terapêutico: dose de 200 mg, de 8/8 h, após o primeiro trimestre ou posterior, se a gestante descobrir que é HIV-positivo; no período do trabalho de parto, aplica-se *bolus* de 2 mg/kg, seguido por 1 mg/kg/h; o recém-nascido deve continuar o uso da ZDV, solução oral, na dose de 2 mg/kg, de 6/6 horas, até a 6ª semana. Contraindicada na amamentação.

Comentários

- Indicada como opção para o início do tratamento (atualmente, sua toxicidade limita a utilização ao início do tratamento).
- O acúmulo de mutações associadas à ZDV, denominadas de mutações timidínicas, promove resistência cruzada com outros representantes da classe (exceto FTC e 3TC); se há resistência de alto grau à ZDV, dificilmente as outras drogas terão a mesma eficiência.

Análogos aos nucleotídeos

Essa é uma nova classe de medicamentos, com características peculiares e que podem ser usados em outras patologias virais. Eles são, em essência, análogos aos nucleosídeos já fosforilados. Atualmente, existe apenas um representante da classe.

Tenofovir

Nome comercial. Viread®.
Apresentação. Cpr de 300 mg.
Espectro. Ativo contra HIV e vírus da hepatite B.
Uso. Infecção por HIV e HBV.
Contraindicação. Hipersensibilidade aos componentes da fórmula.
Posologia. Administrar 300 mg, 1x/dia, preferencialmente com as refeições.
Modo de administração. VO, preferencialmente com as refeições.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Pico plasmático:* 36-84 min no jejum; 96-144 com alimentos.
- *Biodisponibilidade:* 25% no jejum; aumentado em ~40% com refeições rica em lipídeos.
- *Biotransformação:* metabolismo intracelular.
- *Ligação a proteínas plasmáticas:* 7%.
- *Meia-vida:* 17 h.
- *Eliminação:* urina (70-80% como droga inalterada).

Ajuste para função hepática e renal. Não é necessário ajuste na IH. Não é indicado para indivíduos com IR. Se necessário, utilizar entre 30 e 49 mL/min: 1 cpr a cada 2 dias; entre 10 e 29 mL/min: 1 cpr a cada 3-4 dias. Sem recomendações para indivíduos com DCE < 10 mL/min.
Reposição na diálise. Dose de 300 mg a cada 7 dias (equivalente a cada 12 horas de sessão de hemodiálise; uma sessão, em geral, tem 4 horas).
Efeitos adversos. É uma droga geralmente bem tolerada. Eventualmente, pode haver náuseas e, com menor frequência, vômitos e diarreia. Sua toxicidade renal não é comum, mas pode ocorrer em indivíduos com uso de doses elevadas e por tempo prolongado de exposição: produz disfunção renal proximal tubular, como a síndro-

me de Fanconi (reversível após o abandono da droga); talvez a L-carnitina diminua o risco; o RTV aumenta o risco; mais dificilmente pode estar associado à osteopenia.
Interações. Evitar o uso com outras drogas nefrotóxicas (anfotericina B, cidofovir e foscarnet). Se utilizado em associação com ddI, ajustar a dose desta (3, 5-4 mg/kg/dia); se utilizado em associação com atazanavir (ATZ), prescrever 100 mg de ritonavir (RTV). Apresenta sinergismo de ação com 3TC, FTC, ZDV e d4T.
Gestação e lactação. Categoria de risco B na gestação. Contraindicado na amamentação.

Comentários

- Sua principal indicação é para o início do tratamento (em associação com FTC ou 3TC, junto com não nucleosídeo ou inibidor da protease [IP]); é de fácil utilização e baixa toxicidade; pode ser ativo em casos de falência terapêutica (principalmente em casos nos quais não haja um número elevado de mutações timidínicas); a mutação do 3TC confere hipersuscetibilidade do HIV ao medicamento; ele é ativo contra as mutações do complexo Q151M; sua mutação característica possui resistência cruzada com ABC e ddI, aumentando a atividade antirretroviral da ZDV.

Não análogos aos nucleosídeos

Essa classe tem atividade apenas contra o HIV-1 (responsável pela grande maioria dos casos no Brasil).

Ao contrário dos ITRANs, eles inibem de forma não competitiva a transcriptase reversa e possuem imediata ação após serem absorvidos (não necessitam de fosforilação). De modo geral, são drogas muito potentes.

Entretanto, têm limitada eficácia quando usadas em regimes parcialmente supressivos, visto que uma única mutação viral confere resistência de alto grau a todas as drogas de primeira geração (nevirapina, efavirenz e delavirdina), exceção feita à etravirina, droga de segunda geração que apresenta maior barreira genética. O uso dos inibidores da transcriptase reversa não análogo aos nucleosídeos (ITRNNs) em esquemas potentes é uma importante opção ao emprego dos IPs, pois, em geral, são melhor toleradas e apresentam menos efeitos adversos.

Infelizmente, as drogas de primeira geração apresentam resistência cruzada, ou seja, o vírus, desenvolvendo resistência contra um composto, desenvolve contra todos (talvez a exceção seja a nevirapina [NVP] ou a DLV associadas à ZDV, que podem apresentar mutação inicial no códon 181). A etravirina, droga nova e única representante da segunda geração desta classe, apresenta um perfil mutacional diferente: necessita de um número maior de mutações para perder a sua ação e não é afetada pela mutação que mais frequentemente causa resistência às drogas de primeira geração. A toxicidade é variada, e os três representantes interferem com o CIP-450, isoenzima 3A4, o que altera o metabolismo de diversos medicamentos.

Delavirdina (DLV) (não mais disponível no Brasil)

Nome comercial. Rescriptor®.
Apresentação. Tabletes de 100 mg.
Espectro. HIV-1.
Uso. Infecção pelo HIV-1.
Contraindicações. Uso concomitante de alprazolam, cisaprida, derivados do ergot, midazolam, pimozida, triazolam.
Posologia. Administrar 400 mg, 3x/dia, ou 600 mg, 2x/dia.
Modo de administração. VO, com ou sem alimentos.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção:* é rápida a partir do TGI.
- *Pico plasmático:* 1 h.

- *Biodisponibilidade:* 85%.
- *Biotransformação:* metabolismo hepático.
- *Ligação a proteínas plasmáticas:* ~98% à albumina.
- *Meia-vida:* 2-11 h.
- *Eliminação:* urina (51%, < 5% como droga inalterada) e fezes (44%).

Ajuste para função hepática e renal. Não é necessário ajuste nessas condições.
Efeitos adversos. Pode haver *rash* e reações alérgicas (menos frequentes do que com nevirapina) e, eventualmente, cefaleia; outros potenciais efeitos adversos podem ser resultantes da potente inibição do CIP-450 (ver Interações); hepatotoxicidade (principalmente quando associada ao saquinavir [SQV]).
Interações. Para adequada absorção, deve ser tomada 1 hora antes ou 2 horas após ddI ou antiácido; ela inibe o CIP-450, e algumas drogas podem se acumular de forma perigosa, contraindicando o seu uso com a DLV (terfenadina, astemizol, derivados do ergot, anfetaminas, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital, triazolam, alprazolam, midazolam, nifedipina, quinidina, cisaprida, cumarínicos, rifabutina e rifampicina); algumas drogas, tais como a rifabutina, a rifampicina e os anticonvulsivantes (carbamazepina, fenitoína e fenobarbital), diminuem a concentração de DLV; bloqueadores da bomba de prótons e bloqueadores histamínicos H2 diminuem a absorção de DLV; o cetoconazol e a fluoxetina aumentam a concentração de DLV; quando usadas de forma conjunta, a claritromicina e a DLV têm suas concentrações aumentadas no sangue; ela aumenta de forma significativa as concentrações de SQV e IDV; a coadministração com DLV produz um aumento de duas vezes na concentração de nelfinavir (NLF) e diminui em 50% a concentração da DLV.
Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação; teratogênica em animais de laboratório. Não usar na lactação.

Comentários

- Pelo número elevado de comprimidos e seu perfil de atividade, sua utilização não é mais recomendada.
- É uma droga com pouca utilização clínica; pode ser utilizada em qualquer fase e esquema com outros ITRANs e/ou IPs; não está indicada em casos de uso prévio de outro representante (EFZ ou NVP) em que houve desenvolvimento de resistência (existe resistência cruzada entre os compostos da classe); não deve ser utilizada em regimes parcialmente supressivos (uma única mutação provoca resistência de alto grau).

Efavirenz (EFZ)

Nome comercial. Stocrin®.
Apresentações. Cpr de 50 e 600 mg; formulação oral de 30 mg/mL.
Espectro. HIV-1.
Uso. Infecção pelo HIV-1.
Contraindicações. Gestação (categoria de risco D), lactação; uso de midazolam, triazolam, voriconazol e derivados do ergot (ergotamina, diidroergotamina).
Posologia. Administrar 600 mg, 1x/dia, de preferência à noite, para reduzir a ocorrência de alguns efeitos indesejáveis; peso < 40 kg: dose de 400 mg, 1x/dia.
Modo de administração. VO. Ingerir os cpr de estômago vazio.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção:* aumentada com refeições ricas em lipídeos.
- *Pico plasmático:* 3-8 h.
- *Biotransformação:* metabolismo hepático.
- *Ligação a proteínas plasmáticas:* > 99% à albumina.
- *Meia-vida:* dose única: 52-76 h; doses múltiplas: 40-55 h.
- *Eliminação:* fezes (16-41% como droga inalterada) e urina (14-34% como metabólitos).

Ajuste para função hepática e renal. Uso clínico limitado na IH. Não é necessário ajuste na IR.
Reposição na diálise. Não é necessária.
Efeitos adversos. Dos representantes da classe, é o que menos causa *rash* ou outras reações alérgicas (é mais comum nas crianças); alterações no sistema nervoso central (SNC), tais como tonturas, sensação subjetiva de desligamento, cefaleia, sonolência ou insônia, alterações de conduta e do humor, principalmente no início do tratamento, podem ocorrer em cerca de 50% das vezes (normalmente diminuem ou desaparecem após 2-4 semanas); para amenizar esses efeitos, o EFZ pode ser administrado antes de deitar; pode aumentar o colesterol de forma proporcional; 10-20% dos indivíduos apresentam elevação nos triglicerídeos; pode ser relatada pirose, principalmente se o indivíduo deita imediatamente após ingeri-lo.
Interações. Ele funciona como indutor ou inibidor das enzimas do CIP-450, ou seja, pode diminuir ou aumentar a concentração sérica de algumas drogas importantes; não é recomendado o uso concomitante de terfenadina, astemizol, cisaprida, midazolam, alprazolam e dos derivados do ergot; o uso de cumarínicos deve ser monitorado constantemente pelo tempo de protrombina (TP) (podem aumentar de forma perigosa); o etinilestradiol tem seus níveis diminuídos e outros métodos contraceptivos devem ser encorajados; não é aconselhado o uso da claritromicina de forma concomitante; quando for utilizado em associação com IP é acoselhável o uso de RTV em pequenas doses (r), pois induz, de forma geral, seu metabolismo; pode ser utilizado com rifampicina (indivíduos com > 70 kg, aumentar a dose para 800 mg/dia); uso contraindicado com voriconazol (diminui a concentração sérica deste). Atualmente, não é indicado o uso em associação com itraconazol (níveis séricos imprevisíveis deste); sem outra opção, considerar o dobro da dose do itraconazol. Se possível, não utilizar concomitantemente o diltiazem – considerar aumento da dose deste conforme critério clínico.
Gestação e lactação. Contraindicado na gestação (categoria de risco); é teratogênico em animais de laboratório. É contraindicado na amamentação.

Comentários

- Foi o medicamento que proporcionou os melhores resultados terapêuticos; pode ser utilizado em qualquer fase; importante opção no lugar dos IPs, com outros ITRANs e/ou IPs; não é indicado em casos de uso prévio de outro representante (DLV ou NVP) em que houve desenvolvimento de resistência (existe resistência cruzada entre os compostos da classe); não deve ser utilizado em regimes parcialmente supressivos (uma única mutação provoca resistência de alto grau).
- É importante salientar seu tempo de meia-vida longo (em alguns indivíduos persiste no soro por até 3-4 semanas), o que torna recomendável parar a droga pelo menos três dias antes das demais, se for necessária a interrupção ou a troca dos medicamentos antirretrovirais.

Etravirina (ainda não disponível no Brasil)

Nome comercial. Intelence®.
Apresentação. Cpr de 100 mg.
Espectro. HIV-1.
Usos. Tratamento de resgate (múltiplas mutações) na infecção pelo HIV, especialmente quando há resistência às outras drogas desta classe.
Posologia. 200 mg, a cada 12 horas.
Modo de administração. VO, de preferência após as refeições.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção:* aumenta 50% com a alimentação.

- *Pico plasmático:* 2,5-4 horas.
- *Biotransformação:* metabolismo hepático.
- *Ligação a proteínas plasmáticas:* 99,9%.
- *Meia-vida:* 41 horas (± 20 horas)
- *Eliminação:* fezes (94%; 86% como droga inalterada) e urina (1%).

Ajuste para função hepática e renal. Sem informação na IH. Não requer ajuste de dose na IR.

Efeitos adversos. *Rash* é o efeito adverso mais comum; mais frequente em mulheres, de intensidade leve a moderada e durante a segunda semana de tratamento. Na maioria dos casos, não há necessidade de interrupção da terapia. Não parece haver maior propensão a *rash* em pacientes com história de reação cutânea aos outros ITRNNs usados previamente. Dislipidemia (aumento de colesterol total e LDL) e hipertrigliceridemia podem ocorrer.

Interações. É tanto indutor como inibidor do CIP3A4, CIP2C9 e CIP2C19, portanto tem grande potencial para interações com outras drogas. Não deve ser utilizado com outros IPs sem *booster* de ritonavir. A associação com darunavir/r parece ser segura, mas a coadministração com lopinavir/r deve ser feita com cuidado. Não é recomendada a coadministração com atazanavir/r, fosamprenavir/r e tipranavir/r. O uso de antiepilépticos (fenobarbital, carbamazepina e fenitoína) não é recomendado pela possibilidade de falha da etravirina. Aumento dos níveis séricos de varfarina; recomenda-se monitoração com INR constantemente. Antiarrítmicos podem ter seu efeito potencializado. Não é recomedado o uso em associação com claritromicina. A rifampicina diminui os níveis séricos de etravirina e pode levar à falha do tratamento. Sem interação com rosuvastatina e pravastatina. Não está claramente definida a segurança de sua utilização junto com raltegravir (pode haver diminuição da concentração plasmática desse último).

Gestação e lactação. Categoria de risco B na gestação. Não usar na lactação.

Comentários

- Diferentemente das outras drogas da classe, necessita de 3 ou mais mutações para ter sua ação comprometida. Não é afetada pela mutação K103N, a mais frequentemente relacionada à falha dos outros ITRNNs.
- É reservada para tratamento de resgate em pacientes com HIV multirresistente.
- A segurança do uso em pacientes com menos de 16 anos ainda não foi estabelecida.

Nevirapina (NVP)

Nome comercial. Viramune®.

Apresentações. Cpr de 200 mg, susp de 10 mg/mL.

Espectro. HIV-1.

Uso. Infecção pelo HIV-1.

Contraindicação. Hipersensibilidade aos componentes da fórmula.

Posologia. Administrar 200 mg, 1x/dia, nas duas primeiras semanas; após, 200 mg, 2x/dia, ou 400 mg, em dose diária única.

Modo de administração. VO, com as refeições.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção:* > 90%.
- *Pico plasmático:* 2-4 h.
- *Biotransformação:* metabolismo hepático, sofre circulação êntero-hepática.
- *Ligação a proteínas plasmáticas:* 60%.
- *Meia-vida:* nas primeiras 2-4 semanas de tratamento: 45 h; após: 25-30 h.
- *Eliminação:* urina (~81%, primariamente como metabólitos, < 3% como droga inalterada) e fezes (~10%).

Ajuste para função hepática e renal. Uso não recomendado na IH moderada a gra-

ve. Não é necessário até DCE ≥ 20 mL/min.

Reposição na diálise. Dose adicional de 200 mg após hemodiálise.

Efeitos adversos. É a droga que mais provoca *rash* e outras reações alérgicas (até 35%); o esquema de dose escalonada com metade da dose nas primeiras duas semanas diminui muito a incidência de reação de hipersensibilidade; associada à hepatotoxicidade, principalmente em mulheres gestantes e com nadir de CD4 > 250 cél/mm^3 e em homens com nadir de CD4 > 350 cél/mm^3.

Interações. É um indutor do CIP-450, e algumas drogas devem ter suas doses aumentadas; rifampicina e rifabutina, contraceptivos orais, triazolam e midazolam, cumarínicos, digoxina, fenitoína e teofilina podem interagir de forma perigosa, devendo ser administrados de forma conjunta e com muita cautela; quando for utilizada em associação com IPs, é aconselhável o uso de RTV em pequenas doses, pois ele induz, de forma geral, seu metabolismo, não devendo ser utilizado com ATZ – não existem estudos que dão suporte a essa combinação; não deve ser utilizada com rifampicina.

Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação; não é teratogênica em animais de laboratório. Contraindicada na amamentação.

Comentários

- De modo geral, apresenta as mesmas indicações do EFZ; no entanto sua maior toxicidade restringe o uso; não está indicada em casos de uso prévio de outro representante (EFZ ou DLV), pois existe resistência cruzada entre os compostos da classe; não deve ser utilizada em regimes parcialmente supressivos (resistência de alto grau com uma mutação).
- É importante salientar que seu tempo de meia-vida é extremamente variável (em alguns indivíduos persiste no soro por até 3-4 semanas), o que torna recomendável parar a droga pelo menos três dias antes das demais, se for necessária a interrupção ou a troca dos medicamentos antirretrovirais.
- Suas mutações associadas com resistência podem diminuir a sensibilidade a etravirina.

INIBIDORES DA PROTEASE (IPS)

Seus componentes são extremamente valiosos no tratamento do HIV. De modo geral, é a mais potente família de antirretrovirais. Entretanto, tais compostos apresentam importantes limitações. Como não são bem absorvidos, necessitam de dosagem elevada, o que aumenta a incidência de efeitos indesejáveis no trato gastrintestinal.

É possível que eles interfiram no metabolismo humano e provoquem efeitos adversos incomuns (associados ou não aos ITRANs), tais como: redistribuição da gordura corporal (lipodistrofia) e síndrome de resistência periférica à insulina. Geralmente, aparecem com o uso crônico do IP (> 6 meses), com o aumento da gordura central (tronco e abdome) e com a diminuição da gordura facial e dos membros (lipoatrofia associada aos análogos dos nucleosídeos); pode haver aumento da glicemia e dos triglicerídeos (eventualmente grave, com riscos de doença aguda, como pancreatite — mais comum com o RTV).

Há casos de displasia ectodérmica (caracterizada por pele seca, diminuição dos fâneros e unhas encravadas) com o indinavir e aumento dos episódios hemorrágicos nos hemofílicos (efeito geral da classe). Encontra-se, com maior frequência, casos de diminuição da libido (às vezes acompanhados de baixos níveis de testosterona e de sulfato de DHEA) nas pessoas que usam IPs.

Os IPs são relativamente seguros para serem utilizados em indivíduos com

doença hepática. O mais hepatotóxico dos representantes é o ritonavir em doses terapêuticas. No entanto, indinavir e tipranavir também podem estar associados à reativação de uma hepatite crônica – a primeira seria por toxicidade direta, a segunda, por resposta imunoalérgica, associada a uma melhora imunológica, devido ao tratamento antirretroviral. Usualmente, entre a 4ª e a 8ª semana de tratamento, os sintomas e/ou achados laboratoriais costumam regredir.

Amprenavir (APV) (não mais utilizado no Brasil)

Nome comercial. Agenerase®.
Apresentações. Cps gelatinosas de 50 e 150 mg; sol oral de 15 mg/mL.
Espectro. Ativo contra o HIV.
Uso. Infecção pelo HIV.
Contraindicações. Uso concomitante de alprazolam, cisaprida, derivados do ergot, midazolam, pimozida e triazolam.
Posologia. Administrar 1.200 mg, de 12/12 horas, VO; evitar refeições com alto teor de gorduras, visto que diminuem a absorção.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção:* 63%.
- *Pico plasmático:* 1-2 h.
- *Biodisponibilidade:* aumentada com refeições gordurosas.
- *Biotransformação:* metabolismo hepático.
- *Ligação a proteínas plasmáticas:* 90%.
- *Meia-vida:* 7,1-10,6 h.
- *Eliminação:* fezes (75%, ~66% como metabólitos) e urina (14% como metabólitos).

Ajuste para função hepática e renal. Não é necessário ajuste na IR. Na IH, ajustar conforme segue:

- Child-Pugh 5-8: cps 450 mg, 2x/dia.
- Child-Pugh 9-12: cps 300 mg, 2x/dia.

Reposição na diálise. Não é necessária.
Efeitos adversos. Intolerância gastrintestinal (náuseas, vômitos e diarreia) e *rash* cutâneo; podem ocorrer parestesias orais, principalmente no início do tratamento; talvez esteja menos associado a alterações metabólicas do que outros IPs.
Interações. As mesmas do NLF e/ou do IDV; deve ser utilizado pelo menos 1 hora antes de antiácido ou de ddI, que diminuem sua absorção; não deve ser utilizado com rifampicina; a rifabutina diminui em 15% sua concentração, e o APV aumenta a concentração da rifabutina em 20% quando usados de forma concomitante.
Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação. Contraindicado na amamentação.

Comentários

- O uso clínico está em abandono devido à existência do fosAPV, que é sua pró-droga. Uso clínico ainda indefinido; provavelmente pode ser utilizado como terapêutica inicial ou utilizado em casos de falência terapêutica (apresenta mutação inicial característica).

Atazanavir (ATZ)

Nome comercial. Reyataz®.
Apresentações. Cpr de 200 e 300 mg.
Espectro. Ativo contra o HIV.
Uso. Infecção pelo HIV.
Contraindicações. Terapia atual com derivados do ergot (diidroergotamina, ergotamina), indinavir, lovastatina, sinvastatina, midazolam, triazolam, pimozida, inibidores da bomba de prótons (omeprazol, lansoprazol, esomeprazol).
Posologia. Início de tratamento: 400 mg, a cada 24 horas, ou 300 mg + 100 mg de RTV, ingeridos de forma conjunta, a cada 24 horas; indivíduos já tratados: 300 mg + 100 mg de RTV, ingeridos de forma conjunta, a cada 24 horas.

Modo de administração. VO. Sua absorção é aumentada quando ingerido com as refeições.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Pico plasmático:* 2,5 h.
- *Biotransformação:* metabolismo hepático, formando metabólitos inativos.
- *Ligação a proteínas plasmáticas:* 86%.
- *Meia-vida:* ~7 h.
- *Eliminação:* fezes (79%; 20% como droga inlaterada) e urina (13%; 7% como droga inalterada).

Ajuste para função hepática e renal. Evitar o uso na IH grave. Não é necessário ajuste na IR.
Reposição na diálise. Não é necessária.
Efeitos adversos. Intolerância gastrintestinal (dor abdominal, náuseas e, mais dificilmente, vômitos) e *rash* cutâneo (geralmente entre 4 e 8 semanas). O ATZ inibe a UDP-glucuronil-transferase 1A1e diminui a conjugação das bilirrubinas, o que acarreta, de forma praticamente universal, o aumento dos níveis destas, às custas da bilirrubina indireta. Esse efeito é dose-dependente e variável entre os indivíduos, e é importante salientar que esse aumento não traz repercussão clínica para o indivíduo. Pode haver aumento dos episódios de sangramento em indivíduos com hemofilia. É considerado o IP mais seguro para uso, sendo o menos associado com toxicidade metabólica. Seu uso não causa dislipidemia (ver em IPs). Existe relato de prolongamento no intervalo PR e deve ser utilizado com cautela em pacientes com distúrbio de condução.
Interações. O ATZ é um ácido fraco e necessita de um pH ácido para sua absorção. No momento, é contraindicado o uso concomitante com os bloqueadores da bomba de prótons. Se antiácidos ou ddI são utilizados, o melhor é administrá-los com uma diferença de pelo menos 2 horas. Inibidores H2 (tais como cimetidina, ranitidina e famotidina) devem ser utilizados com extrema cautela: se houver necessidade, administrar ATZ 300 mg + RTV 100 mg, 1-2 horas antes da dose do inibidor H2. Se TNF ou EFZ forem utilizados junto com o ATZ, o esquema de dose deve ser: ATZ 300 mg + RTV 100 mg. Não existe estudo que suporte o uso da NVP em associação com o ATZ. O ATZ é, também, inibidor do CIP-450, isoenzima 3A4, e todas as interações e cuidados relacionados ao RTV também se aplicam a ele (ver em RTV, Interações). Se indispensável, a amiodarona deve ser utilizada com cautela extrema. O ATZ também inibe a isoenzima 2C8/9 e pode aumentar as concentrações das glitazonas, fluoxetina e sertralina.
Gestação e lactação. Categoria de risco B na gestação. Contraindicado na amamentação.

Comentários

- Pode ser considerada uma droga para o início do tratamento (com ou sem RTV, em dose pequena) e para falência terapêutica, sem a existência de muitas mutações na protease (geralmente até 4-6).
- Seu uso é atrativo, pois pode ser utilizado uma única vez ao dia e, entre os representantes da classe, é o que não está associado ainda com toxicidade metabólica.
- Na IH moderada, Child-Pugh B, deve ser utilizado na dose de 300 mg, a cada 24 horas. Não deve ser utilizado em doentes hepáticos, Child-Pugh C.

Darunavir

Nome comercial. Prezista®.
Apresentação. Tabletes de 300 mg.
Espectro. Ativo contra o HIV.
Usos. Resgate terapêutico de indivíduos HIV-positivo com múltiplas mutações. Também como IP para início do tratamento em associação com pequenas doses de ritonavir.

Contraindicação. Hipersensibilidade aos componentes da fórmula.
Posologia. Somente deve ser utilizada com RTV: 600 mg de DRV + 100 mg de RTV, a cada 12 horas, com as refeições.
Parâmetros farmacocinéticos. Sem informação na literatura consultada.
Ajuste para função hepática e renal. Não há experiência clínica na IH. Sem necessidade de ajuste na IR.
Efeitos adversos. É a droga com menor experiência de uso. Poucas reações adversas foram relatadas até o momento, sendo as mais comuns: cefaleia, náuseas, diarreia e nasofaringite; *rash* cutâneo de expressão variável está relatado em aproximadamente 7% dos indivíduos (principalmente naqueles com história prévia de alergia à sulfa). Pode haver aumento do número de episódios de sangramento em hemofílicos. Não está associada com alterações metabólicas (ver em IPs), mas ainda é pouco o seu tempo de uso.
Interações. Não há, ainda, interações importantes associadas a essa droga, porém é importante salientar que ela é utilizada em associação com o RTV, um potente inibidor do CIP-450 e da isoenzima 3A4 (ver em RTV, Interações). A ddI, exceto a de liberação entérica, diminui a absorção do RTV, devendo haver uma separação de pelo menos 1 hora (2 horas é melhor ainda). Pode aumentar os níveis séricos da pravastatina.
Gestação e lactação. Categoria de risco B na gestação. Não usar na lactação.

Comentários

- Droga extremamente potente, mesmo para vírus com múltiplas mutações. Permanece com atividade em cerca de até 10-12 mutações na protease.
- Está aprovado tanto para início de tratamento (não no Brasil) como para resgate.

Fosamprenavir (fos APV)

Nome comercial. Telzir®.
Apresentação. Cpr de 700 mg.
Espectro. Ativo contra o HIV.
Uso. Infecção pelo HIV, principalmente em início de tratamento, em indivíduos com algumas mutações ou intolerância a outros compostos.
Contraindicações. IH severa; lactação; uso concomitante de derivados do ergot (ergotamina, diidroergotamina), midazolam, triazolam, pimozida.
Posologia. Para o início do tratamento ou para pacientes sem mutações: 1.400 mg, de 12/12 h; ou 1.400 mg + 200 mg de RTV, de 24/24 h; para pacientes experientes: 1.400 mg + 100 mg de RTV, a cada 12 horas.
Modo de administração. VO, com ou sem alimentos.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção:* 63%. Sem influência com os alimentos.
- *Pico plasmático:* 1,5-4 h.
- *Biotransformação:* metabolismo intracelular, formando amprenavir.
- *Ligação a proteínas plasmáticas:* 90%.
- *Meia-vida:* 7,7 h.
- *Eliminação:* fezes (75%) e urina (14% como metabólitos; < 1% como droga inalterada).

Ajuste para função hepática e renal. Uso contraindicado na IH grave. Sem necessidade de ajuste na IR.
Efeitos adversos. Cefaleia, fadiga, *rash*, náuseas, diarreia, vômitos, dor abdominal, depressão, parestesias, prurido, hipertrigliceridemia, hiperglicemia, neutropenia, aumento das transaminases hepáticas.
Interações. Quando utilizado com EFZ: dose única diária, com 300 mg de RTV, ou sem ajuste de dose quando adminis-

trado a cada 12 horas. Quando utilizado em combinação com nevirapina: utilizar o esquema de dose de 12/12 horas. Não há necessidade de ajuste de dose. A ddI, exceto a de liberação entérica, diminui a absorção do RTV, devendo haver uma separação de pelo menos 1 hora (2 horas é melhor ainda); lembrar que o RTV é um importante inibidor do CIP-450, isoenzima 3A4 (ver em RTV, Interações); contraindicado o uso de alcaloides do ergot, antiarrítmicos, cisaprida, terfenadina e astemizol, analgésicos (meperidina, piroxicam e propoxifeno), hipnótico-sedativos (alprazolam, clorazepato, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam, triazolam e zolpidem), psicotrópicos (bupropiona, clozapina ou pimozida), rifampicina e rifabutina pelo risco de toxicidade; usar com dose reduzida o sildenafil e congêneres, pois os níveis séricos são elevados (com risco de eventos cardiovasculares); diminui os níveis de teofilina (deve-se monitorar a concentração), de etinilestradiol e de noretindrona (outros métodos contraceptivos devem ser utilizados); aumenta em 145% os níveis de desipramina (deve haver redução da dose); aumenta o nível sérico dos cumarínicos (deve-se monitorar cuidadosamente o TP); pode aumentar ou diminuir a concentração da digoxina (monitorar o nível sérico); anticonvulsivantes (carbamazepina, fenitoína e fenobarbital) e dexametasona aumentam o *clearance* do RTV (os níveis séricos dos antiepilépticos devem ser monitorados, pois o RTV interfere no seu metabolismo).

Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação. Não usar na lactação.

Comentários

- Pode ser utilizada no início do tratamento ou em pacientes já experimentados. Em um ano, fosAPV/RTV produz resultados semelhantes aos da combinação LPV/RTV em pacientes sem tratamento prévio.
- Usar dose de 700 mg, a cada 12 horas, em indivíduos com doença hepática moderada (5-8 no escore de Child-Pugh). Não utilizar em doença hepática grave.

Indinavir (IDV)

Nome comercial. Crixivan®.
Apresentações. Cps de 400 mg.
Espectro. Ativo contra o HIV.
Uso. Infecção pelo HIV.
Contraindicações. Lactação; uso concomitante de amiodarona, triazolam, midazolam, pimozida e derivados do ergot (ergotamina, diidroergotamina).

Posologia

- Dose inicialmente recomendada: 800 mg, de 8/8 horas.
- Para melhorar adesão, diminuição da toxicidade e facilitação do uso, pode ser receitado nos seguintes esquemas de dose: < 70 kg: IDV 400 mg + RTV 100 mg, a cada 12 horas; > 70 kg: IDV 800 mg + RTV 100 mg, a cada 12 horas; menos frequentemente, IDV 400 mg + RTV 400 mg, a cada 12 horas.

Modo de administração. VO, de preferência em jejum para melhor absorção do IDV; como isso diminui sua tolerabilidade, pode-se recomendar que seja tomada com uma refeição leve e com pouca gordura (p. ex., sem queijo e com leite desnatado); deve ser utilizado 1 hora antes da ddI ou 2 horas após.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Biotransformação:* metabolismo hepático.
- *Ligação a proteínas plasmáticas:* 60%.
- *Meia-vida:* 1,4-2,2 h.
- *Eliminação:* urina e fezes.

Ajuste para função hepática e renal. IH moderada associada à cirrose: 600 mg, 3x/dia. Provavelmente desnecessário. Informação não disponível na IR.

Efeitos adversos. Intolerância gastrintestinal é comum, sendo náuseas, e eventualmente, vômitos e gosto metálico as reações mais frequentes; sintomas dispépticos parecidos com refluxo gastresofágico também podem ocorrer; o IDV frequentemente está associado à lipodistrofia (ver em IPs) e a outros efeitos adversos associados com toxicidade metabólica, tal como resistência periférica à insulina. Eventualmente, o indivíduo pode apresentar uma síndrome que se assemelha à displasia ectodérmica, com xerodermia, queda de fâneros e onicocriptose. Aumento dos episódios hemorrágicos em hemofílicos pode ocorrer. Assim como o ATZ, mas em menor escala, inibe a UDP-glucuronil-transferase 1A1, com hiperbilirrubinemia, às custas da bilirrubina indireta (semelhante à síndrome de Gilbert), geralmente sem importância clínica; é comum o indivíduo relatar que, às vezes, a urina sai um pouco suja, com uma espécie de poeira; esse pode ser um indício de possibilidade de cálculo no aparelho urinário (nefrolitíase pode ocorrer em até 30% das vezes), razão pela qual se recomenda adequada hidratação (mínimo 2 L/dia), o que diminui a chance de litíase urinária para 6%; os cálculos, quando isolados, são radiotransparentes; a longo prazo, pode ocorrer uma nefropatia por deposição de cristais, caracterizada por aumento maior do que 20% da creatinina, diminuição da capacidade de concentração urinária e leucocitúria. O uso prolongado está associado ao desenvolvimento de hipertensão arterial sistêmica e, também, ao aumento da creatinina de forma isolada.

Interações. A ddI diminui a absorção do IDV; se a pessoa estiver usando ddI, deve haver uma separação uma hora antes do ddI ou duas horas após; o IDV também é um inibidor do CIP-450 (com menor intensidade do que o RTV; ver em RTV, Interações); não é recomendado o uso de alcaloides do ergot, antiarrítmicos, cisaprida, terfenadina e astemizol, triazolam e midazolam pelo risco de toxicidade. A rifampicina não é recomendada, pois diminui os níveis séricos de forma imprevisível, que, por sua vez, aumentam os níveis de rifampicina; se a rifabutina for utilizada, deve-se aumentar 25% da dose do IDV e diminuir em 50% a dose da rifabutina; usar inibidores da 5-fosfodiesterase com cautela, pois eles podem aumentar os níveis séricos (ver em RTV, Interações). Se EFZ for utilizado, deve-se aumentar 25% da dose do IDV e diminuir pela metade a dose da rifabutina; pode ser utilizado também com IDV 800 mg + RTV 100-200 mg, a cada 12 horas, ou IDV 400 mg + RTV 400 mg, a cada 12 horas; a DLV e o cetoconazol aumentam os níveis séricos – pode-se diminuir a dose em 25%; o cetoconazol e o itraconazol aumentam a concentração sérica de IDV; deve-se considerar a diminuição da dose do IDV para 600 mg, a cada 8 horas.

Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação, sendo, provavelmente, seguro. Não usar na lactação.

Comentários

- Sua toxicidade, praticamente universal, a médio e longo prazo, é a grande limitação para o uso.
- Pode ser utilizado, principalmente, no início do tratamento ou em caso de intolerância às outras drogas; perde sua atividade com cerca de $\geq$ 6 mutações na protease.
- Diminuir a dose em 25% em caso de IH de leve a moderada intensidade; não existe estudo que suporte sua utilização em doença hepática avançada.

Lopinavir (LPV)

Nome comercial. Kaletra®.
Apresentações. Cps de 133,3 mg associado com 33,3 mg de RTV (provavelmente será descontinuada); formulação em tabletes de 200 mg de LPV associado com 50 mg de RTV; solução oral com 80 mg associada com 20 mg de RTV por mL.
Espectro. Ativo contra o HIV.
Uso. Infecção pelo HIV, para início do tratamento ou para pacientes já experientes.
Contraindicações. Lactação; uso concomitante com diidroergotamina, ergotamina, triazolam, midazolam, pimozida, voriconazol.

Posologia

- Formulação antiga: 3 cpr, de 12/12 horas, de preferência com as refeições. Nessa apresentação, necessita ser guardado sob refrigeração para não perder sua atividade. Pode ficar até 24 horas fora do refrigerador (desde que longe de exposição solar direta).
- Nova formulação: 2 tabletes, de 12/12 horas, ou 4 tabletes, de 24/24 horas, para indivíduos sem tratamento prévio; para pacientes já experientes: 2 tabletes a cada 12 horas. Nessa nova formulação, não é necessário refrigeração, e a absorção independe das refeições. A solução oral deve ser ingerida com as refeições. Deve ser utilizada 1 hora antes da ddI ou 2 horas após (exceto a ddI de liberação entérica; os tabletes de LPV/RTV podem ser tomados sem nenhum tipo de restrição).

Modo de administração. A solução oral deve ser administrada com alimentos; as cps podem ser ingeridas com ou sem alimentos.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Pico plasmático:* ~4 h.
- *Biotransformação:* metabolismo hepático.
- *Ligação a proteínas plasmáticas:* 98-99%; diminuída com IH.
- *Meia-vida:* 5-6 h.
- *Eliminação:* fezes (83%; 20% como droga inalterada) e urina (2%).

Ajuste para função hepática e renal. Não há dados seguros na IH grave. Provavelmente é desnecessário o ajuste na IR.
Efeitos adversos. Intolerância gastrintestinal é comum, sendo náuseas e, eventualmente, vômitos e gosto metálico as reações mais frequentes; diarreia também é frequente; sintomas dispépticos parecidos com refluxo gastresofágico também podem ocorrer; o LPV frequentemente está associado à lipodistrofia (ver em IPs), ao aumento dos triglicerídeos (especialmente se utilizado em conjunto com EFZ) e a outros efeitos adversos associados com toxicidade metabólica, tal como resistência periférica à insulina. Pode ocorrer aumento dos episódios hemorrágicos em hemofílicos. O uso prolongado está associado ao desenvolvimento de hipertensão arterial sistêmica (associado ao aumento do índice de massa corporal). Eventual aumento das enzimas hepáticas pode ocorrer, mas, via de regra, seu uso na doença hepática é seguro.
Interações. A ddI diminui a absorção do LPV; se a ddI for usada no mesmo esquema de tratamento antirretroviral, deve haver uma separação 1 hora antes da ddI ou 2 horas após (exceto na apresentação de liberação entérica da ddI ou na apresentação em tabletes do LPV). Se EFZ ou NVP forem utilizados, aumentar em 30% a dose do LPV, principalmente em indivíduos com peso > 70 kg (deve-se diminuir pela metade a dose da rifabutina). O TNF pode ter seus níveis aumentados, e a função renal deve ser monitorada com mais cuidado. Não é aconselhado o seu uso com o fosAPV, pois seus níveis séricos são

reduzidos de forma imprevisível; o SQV pode ser utilizado sem necessidade de ajuste de dose. Como é utilizado de forma associada ao RTV, todos os cuidados referentes a esse medicamento (ver em RTV, Interações) devem ser seguidos. Não é recomendado o uso de alcaloides do ergot, antiarrítmicos, cisaprida, terfenadina e astemizol, triazolam e midazolam pelo risco de toxicidade. O voriconazol não pode ser utilizado, pois os níveis séricos são diminuídos de forma imprevisível. A rifampicina não é recomendada por diminuir os níveis séricos de forma imprevisível; se a rifabutina for utilizada, deve-se diminuir a dose desta em 75%; usar inibidores da 5-fosfodiesterase com cautela, pois eles podem aumentar os níveis séricos (ver em RTV, Interações). Aumenta os níveis séricos de cetoconazol e itraconazol (preferencialmente, não usar doses superiores a 200 mg/dia). Existe relato de supressão do eixo adrenal e síndrome de Cushing com o uso concomitante de fluticasona (usar com cautela); uso com restrição da budesonida. Sua forma em solução oral merece atenção, pois contém etanol e pode haver reação tipo dissulfiram em indivíduos que utilizem metronidazol.

Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação; é provavelmente seguro. Contraindicado na lactação.

Comentários

- É considerada a droga-padrão na combinação com RTV. Pode ser utilizada tanto no início do tratamento como no resgate.
- Sua atividade persiste com até aproximadamente 8 mutações na protease.

Nelfinavir (NLF) (não mais disponível no Brasil)

Nome comercial. Viracept®.

Apresentações. Cpr de 250 mg, ou pó, para tomar de forma líquida, 50 mg/g (200 mg por 1 colher de chá).

Espectro. Ativo contra o HIV.

Uso. Infecção pelo HIV, principalmente em gestantes.

Contraindicações. Lactação; uso concomitante com amiodarona, derivados do ergot (ergotamina, diidroergotamina), midazolam, triazolam, quinidina, pimozida.

Posologia. Administrar 750 mg, de 8/8 horas, ou 1.250 mg, de 12/12 horas, VO; preferencialmente após as refeições, visto que isso aumenta a absorção.

Modo de administração. VO, preferencialmente após refeição, visto que isso aumenta a absorção.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Pico plasmático:* 2-4 h.
- *Biotransformação:* metabolismo hepático, formando metabólitos ativos.
- *Ligação a proteínas plasmáticas:* 98%.
- *Meia-vida:* 3,5-5 h.
- *Eliminação:* fezes (98-99%; 78% como metabólitos, 22% como droga inalterada) e urina (1-2%).

Ajuste para função hepática e renal. Não recomendado em pacientes com IH moderada a grave (Child B e C). Não é necessário ajuste na IR.

Reposição na diálise. Não é necessário o ajuste de dose.

Efeitos adversos. Intolerância gastrintestinal é comum, sendo a diarreia a mais frequente das reações e uma causa importante da limitação no uso do medicamento. Essa reação pode ser atenuada com o uso associado às refeições, com ou sem muciloide de *psyllium* (fibra); eventualmente, o uso da loperamida pode ser necessário; dor abdominal, *rash* cutâneo e exacerbação de doença hepática crônica podem ocorrer; pode haver alterações no metabolismo dos lipídeos (ver em IPs). Pode ocorrer aumento do número de episódios de sangramento em hemofílicos. Lembrar que o pó, para tomar de forma líquida, possui fenilalanina

e que o NLF deve ser utilizado com cautela em fenilcetonúricos.

Interações. A ddI diminui a absorção do NLF; se a ddI for utilizada, exceto na apresentação de liberação entérica, deve haver uma separação de 1 hora antes da ddI ou 2 horas após; o NLF é inibidor do CIP-450, com menor intensidade do que o RTV (ver em RTV, Interações). Não é recomendado o uso de alcaloides do ergot, antiarrítmicos, cisaprida, terfenadina e astemizol, triazolam e midazolam pelo risco de toxicidade; a rifampicina não é recomendada por diminuir os níveis séricos de NLF, o que causa o aumento dos níveis de rifampicina; deve-se diminuir em 50% a dose da rifabutina, se usada concomitantemente; o NLF diminui os níveis de etinilestradiol e noretindrona (outros métodos contraceptivos devem ser utilizados); usar inibidores da 5-fosfodiesterase com cautela, pois eles podem aumentar os níveis séricos (ver em RTV, Interações); a coadministração com DLV produz um aumento de duas vezes na concentração de NLF e diminui em 50% a concentração da DLV.

Gestação e lactação. Categoria de risco B na gestação; indicado para o tratamento de gestantes. Contraindicado na amamentação.

Comentários

- Essa droga tem, na gestação, sua principal indicação, pois combinações de antirretrovirais que a utilizam apresentam menor potência.
- Somente indicada em outras situações na infecção pelo HIV quando existe intolerância aos demais representantes.

Ritonavir (RTV)

Nome comercial. Norvir®.

Apresentação. Cpr de 100 mg; solução oral de 80 mg/mL (100 mg/1,25 mL) de 240 mL.

Associações. Kaletra® (cps de 133,3 mg de LPV associado com 33,3 mg de RTV; formulação em tabletes de 200 mg de LPV associado com 50 mg de RTV; solução oral com 80 mg de LPV associada com 20 mg de RTV por mL).

Espectro. Ativo contra o HIV.

Uso. Infecção pelo HIV, como coadjuvante dos demais IPs, visto que inibe o metabolismo deles e aprimora seus parâmetros farmacocinéticos.

Contraindicações. Uso concomitante de midazolam, triazolam, pimozida, ergotamina, diidroergotamina, amiodarona, voriconazol, quinidina, pimozida.

Posologia. Não é mais utilizado como antirretroviral por sua toxicidade. Como ARV, escalonar a dose em 1-2 semanas até chegar em 500-600 mg, 2x/dia, de preferência após as refeições; a dose, quando usada com outros IPs, varia de 100-400 mg, 2x/dia.

Modo de administração. VO. O xpe é melhor tolerado quando misturado no iogurte, no mel ou após a ingestão de alimentos farináceos.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção:* variável; aumentada com os alimentos.
- *Pico plasmático:* 2 h no jejum; 4 h em estado alimentado.
- *Biotransformação:* metabolismo hepático, formando metabólitos ativos.
- *Ligação a proteínas plasmáticas:* 98-99%.
- *Meia-vida:* 3-5 h.
- *Eliminação:* urina (~11%) e fezes (~86%).

Ajuste para função hepática e renal. Usar com cautela na IH moderada a grave. Não é necessário ajuste na IR.

Efeitos adversos. Intolerância gastrintestinal é comum, com náuseas, vômitos, mal-estar, sintomas de refluxo e diarreia (de 30 minutos a 2 horas após sua ingestão); às vezes, podem ocorrer parestesias periorais e nas extremidades; em outras, há distorção do paladar; essas alterações

transformam o RTV no IP mais rejeitado, quando utilizado em sua dose plena; também é o mais associado ao aumento dos triglicerídeos (ver em IPs); em doses menores, é melhor tolerado.

Interações. A ddI, exceto a de liberação entérica, diminui a absorção do RTV; deve haver uma separação de, pelo menos, 1 hora entre um e outro (2 horas é melhor ainda). Quando utilizada solução oral, que apresenta 43% de álcool, deve-se ter o cuidado de não utilizar dissulfiram ou metronidazol. Ocorre aumento de episódios de sangramento em indivíduos com hemofilia. O RTV é um importante inibidor – o mais potente – do CIP-450 e das isoenzimas 3A4 e 2D6 (também serve como substrato dessas isoenzimas) e interage de forma importante com diversos medicamentos; é contraindicado o uso concomitante de alcaloides do ergot, antiarrítmicos (amiodarona, flecainida, propafenona, quinidina), cisaprida, terfenadina e astemizol, analgésicos (meperidina, piroxicam e propoxifeno), hipnótico-sedativos (midazolam, triazolam), psicotrópicos (bupropiona, clozapina, pimozida, tioridazina) e alfuzosina. O voriconazol tem o nível sérico reduzido de forma imprevisível, e o uso concomitante, no momento, é contraindicado. Interações potencialmente importantes por inibição de metabolismo. Estatinas: sinvastatina e lovastatina não devem ser utilizadas (nível sérico muito aumentado dessas drogas); atorvastatina e rosuvastatina, por apresentarem maior índice terapêutico, são as estatinas recomendadas; a pravastatina tem seus níveis séricos diminuídos. Utilizar com cautela betabloqueadores, disopiramida, mexiletina, nefazodona e fluoxetina pelo risco de toxicidade cardíaca e/ou do SNC. Inibidores do canal de cálcio têm seus níveis séricos aumentados e devem ser utilizados com cautela. Ocorre o aumento do nível sérico dos cumarínicos (monitorar cuidadosamente o TP); pode haver aumento (principalmente) ou diminuição da concentração da digoxina (monitorar o seu nível sérico). Usar com cuidado os seguintes benzodiazepínicos: clorazepato, diazepam, estazolam, flurazepam, pois o uso associado aumenta a toxicidade no SNC (aumento no nível sérico). Há a possibilidade de aumento da toxicidade da trazodona, que, portanto, deve ser utilizada com cautela e em dose reduzida; pode ocorrer um aumento de 145% dos níveis de desipramina, devendo haver redução da dose. Drogas imunossupressoras (antirrejeição), tais como ciclosporina, tacrolimo e sirolimo, devem ter seus níveis séricos controlados, pois eles podem estar aumentados. Inibidores da 5-fosfodiesterase, tais como o sildenafil, devem ser utlizados com cautela (no máximo 25 mg, a cada 48 horas, de sildenafil; 10 mg, a cada 72 horas, de tadalafil e 2,5 mg, a cada 72 horas, de vardenafil), pois o RTV aumenta seus níveis séricos (risco de eventos cardiovasculares). Existe relato de supressão do eixo adrenal e síndrome de Cushing com o uso concomitante de fluticasona (usá-la com cautela); uso com restrição da budesonida. Derivados imidazólicos, principalmente o cetoconazol e itraconazol, podem apresentar elevação de nível sérico e aumento de sua toxicidade – não é recomendada uma dose superior a 200 mg ao dia. A claritromicina tem sua concentração sérica aumentada (com eventual prolongamento do intervalo QT), e o mais recomendado, no momento, é a utilização de azitromicina em seu lugar. Interções potencialmente importantes por indução de metabolismo. O RTV diminui os níveis de teofilina (monitorar a concentração), de etinilestradiol e de noretindrona (outros métodos contraceptivos devem ser utilizados); antiepilépticos (carbamazepina, fenitoína e fenobarbital) e dexametasona aumentam o *clearance* do RTV (os níveis séricos dos antiepilépticos devem ser monitorados, pois o RTV interfere no

seu metabolismo). Indivíduos em programa de manutenção de metadona podem necessitar de dose maior dessa substância. Rifampicina e rifabutina não devem ser utilizadas de forma concomitante pelo risco de sobreposição de toxicidade e níveis séricos pouco previsíveis nos IPs. Evitar o uso concomitante da erva-de-são-joão (*Hypericum perforatum*), que induz o metabolismo do RTV. O TNF pode ter seus níveis aumentados, e a função renal deve ser monitorada com mais cuidado.

Gestação e lactação. Categoria de risco B na gestação, podendo provavelmente ser utilizado. Contraindicado na amamentação.

Comentários

- Basicamente utilizado para facilitar o tratamento com outros IPs.
- A toxicidade limita o uso do RTV.
- A dose de 400 mg, a cada 12 horas, em associação com IDV ou SQV, ainda resguarda sua atividade antirretroviral e pode ser utilizada em situações especiais. No entanto, por sua potente inibição do CIP-450, isoenzima 3A4, mesmo em doses muito menores (100-200 mg/dia), o RTV inibe o metabolismo dos outros IPs e é utilizado como droga de fortalecimento (*booster*) farmacocinético dos demais representantes da classe. Isso permite a sua utilização em doses menores e com intervalos maiores do que outros IPs.

Saquinavir (SQV)

Nomes comerciais. Invirase®.

Apresentações. Cps duras de 200 mg.

Espectro. Ativo contra o HIV.

Uso. Infecção pelo HIV, para início do tratamento, ou em terapias de resgate, de preferência com outro IP (como lopinavir, p. ex.).

Contraindicações. Lactação; disfunção hepática severa; uso concomitante de midazolam, triazolam, pimozida, amiodarona, quinidina, ergotamina, diidroergotamina.

Posologia. Somente deve ser administrado em associação com RTV: SQV 1.000 mg + 100 mg de RTV, a cada 12 h; ou SQV 800 mg + RTV 200 mg, a cada 12 h, ou ainda SQV 1.500-1.600 mg + 100 mg RTV, de 24/24 h.

Modo de administração. VO, 2 horas após as refeições.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção:* pobre; aumentada com os alimentos.
- *Biotransformação:* metabolismo hepático; extensivo metabolismo de primeira passagem.
- *Ligação a proteínas plasmáticas:* ~98%.
- *Eliminação:* fezes (81-88%) e urina (1-3%) em 5 dias.

Ajuste para função hepática e renal. Uso contraindicado na IH grave. Não é necessário ajuste na IR.

Efeitos adversos. Intolerância gastrintestinal é comum, com náuseas, desconforto abdominal, diarreia e *rash* cutâneo; pode causar fotossensibilidade; eventualmente existe aumento das enzimas hepáticas (geralmente transitório). Pode aumentar o número de episódios de sangramento em hemofílicos. Também pode estar associado à dislipidemia, que será proporcionalmente maior quanto maior for a dose de RTV utilizada em associação (ver em IPs).

Interações. Ele funciona como inibidor do CIP-450 (o mais fraco da classe); não é recomendado o uso de alcaloides do ergot, antiarrítmicos, cisaprida, terfenadina e astemizol, midazolam e triazolam pelo risco de toxicidade desses; pode aumentar a concentração dos bloqueadores do canal de cálcio, dapsona e clindamicina (deve-se ter cuidado quando coadministrados); a rifampicina (em 80%) e a rifabutina (em 40%) diminuem de

forma importante o nível sérico do SQV; o NVP diminui em 25% a concentração do SQV; antiepilépticos (carbamazepina, fenitoína e fenobarbital) e dexametasona aumentam a depuração do SQV; por outro lado, o SQV tem seus níveis séricos aumentados pelo RTV, razão pela qual é utilizado associado a essa droga (ver em RTV, Interações). Pode ser utilizado na dose de 1.000 mg, a cada 12 horas, juntamente com LPV/RTV.

Gestação e lactação. Categoria de risco B na gestação. Não usar na lactação.

Comentários

- É uma importante opção terapêutica, principalmente na apresentação de 500 mg, para o início do tratamento.
- Persiste com atividade até aproximadamente 6 mutações na protease.

Tipranavir (TPV) (não disponível no Brasil)

Nome comercial. Aptivus®.

Apresentação. Cps de 250 mg.

Espectro. Ativo contra o HIV.

Uso. Tratamento de resgate (múltiplas mutações) na infecção pelo HIV.

Posologia. Somente pode ser utilizado em associação com RTV: TPV 500 mg + 200 mg de RTV, a cada 12 h.

Modo de administração. VO, com as refeições.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção:* incompleta.
- *Biotransformação:* metabolismo hepático, formando metabólitos ativos.
- *Ligação a proteínas plasmáticas:* 99%.
- *Meia-vida:* 6 h.
- *Eliminação:* fezes (82%) e urina (4%); primariamente como droga inalterada quando coadministrada com ritonavir.

Ajuste para função hepática e renal. Uso contraindicado na IH grave. Não é necessário ajuste na IR.

Efeitos adversos. Pode causar aumento nos episódios de sangramento em hemofílicos. Existe relato de casos de hemorragia intraparenquimatosa com a sua utilização. Entretanto, não está estabelecida relação de causa e efeito. Náuseas, dor abdominal e diarreia são as principais queixas. Cerca de 25% dos indivíduos apresentam elevação nas enzimas hepáticas (geralmente transitórias). Eventualmente, o medicamento pode exacerbar hepatite preexistente. Dislipidemia, principalmente com hipertrigliceridemia, pode ocorrer (ver em IPs).

Interações. O TPV é substrato do CIP-450, isoenzima 3A4, mas o uso concomitante do RTV, o mais potente inibidor da isoenzima 3A4, reverte sua ação. Assim, todas as recomendações para o RTV (ver RTV, Interações) aplicam-se quando o TPV é utilizado.

Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação. Contraindicado na lactação.

Comentários

- São necessárias mais de 12 mutações na protease para que perca sua atividade. Entretanto, suas peculiaridades farmacocinéticas e sua toxicidade ainda restringem sua utilização.
- É uma droga utilizada para o resgate do tratamento em indivíduos com múltiplas mutações. Preferencialmente, deve-se usá-la com pelo menos outra droga ativa.

INIBIDORES DA INTEGRASE

Os inibidores da integrase bloqueiam a ação da enzima integrase e impedem a integração do DNA viral com o DNA da célula infectada. Correspondem a uma nova classe de antirretrovirais. Atualmente, apenas o raltegravir é licenciado para o uso.

Raltegravir

Nome comercial. Isentress®.
Apresentação. Cpr de 400 mg.
Espectro. Ativo contra o HIV.
Uso. Tratamento de resgate (múltiplas mutações) na infecção pelo HIV.
Posologia. 400 mg, a cada 12 h.
Modo de administração. VO, com ou sem alimentos.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção:* área sob a curva aumenta 19% se administração com alimento rico em gordura.
- *Biotransformação:* metabolismo hepático por glucuronidação.
- *Ligação a proteínas plasmáticas:* 83% ligado a proteínas plasmáticas.
- *Meia-vida:* 9 horas.
- *Eliminação:* fezes (51% como droga inalterada), urina (32%; 9% como droga inalterada).

Ajuste para função hepática e renal. Não é necessário ajuste na IH moderada; uso clínico limitado na doença grave. Não é necessário ajuste na IR.
Efeitos adversos. Droga geralmente segura a curto e médio prazo. São descritas cefaleia, náuseas e fadiga (as mais comuns). Foram descritos alguns casos de miopatia e rabmiólise. Dislipidemia e intolerância à glicose podem ocorrer, embora menos comumente.
Interações. Não tem ação sobre o CIP-450 ou sobre a glicoproteína-P. A principal via de eliminação é a glucuronidação (UGT1A1). Portanto, indutores do UGTA1 devem ser usados com cuidado pela possibilidade de diminuição dos níveis séricos do raltegravir. A rifampicina constitui o exemplo mais clássico de indutor dessa via, por isso o uso concomitante requer ajuste de dose do raltegravir (800 mg, a cada 12 horas). Indutores fracos, como efavirenz, nevirapina e erva-de-são-joão, provavelmente não têm significado clínico e não há recomendação de ajuste de dose. O impacto de outros indutores (fenitoína, fenobarbital) é desconhecido. Não está definida a possibilidade da utilização em conjunto com etravirina (pode haver diminuição dos níveis plasmáticos do raltegravir).
Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação. Contraindicado na lactação.

Comentários

- Constitui uma nova droga antirretroviral extremamente potente, com um mecanismo de ação diferente, por isso sua ação não é afetada pelas mutações conferidas pelos IPs e ITRNNs. É reservada para o tratamento de resgate em pacientes com HIV multirresistente.
- Deve ser utilizada com, no mínimo, outras duas drogas com ação plena contra o HIV para evitar a monoterapia funcional.
- A segurança do uso em pacientes com menos de 16 anos ainda não foi estabelecida.

INIBIDORES DA ENTRADA

Os inibidores da entrada do HIV representam uma nova abordagem no tratamento. Os compostos agem no nível extracelular e podem exercer sua atividade em diversas fases, isto é, desde a ligação do HIV ao CD4 até a sua fusão com a célula. Atualmente, existem dois medicamentos disponíveis: a enfuvirtida, um inibidor da fusão, e o maraviroque, antagonista do correceptor CCR5.

O mecanismo de entrada do HIV na célula ocorre a partir da interação das proteínas gp120/gp 41 do envelope viral com a proteína transmembrana CD4. Ele também utiliza os receptores das quimiocinas (proteínas naturalmente presentes na superfície dessas células, CCR5 e CXCR4,

como seu correceptor. A utilização de um correceptor específico define o tropismo do vírus. Portanto, vírus com tropismo pelo correceptor CCR5 é chamado de vírus R5, enquanto aqueles que apresentam tropismo pelo CXCR4 são chamadas vírus X4. Alguns vírus apresentam tropismo misto, ou seja, utilizam ambos os correceptores.

A enfuvirtida age especialmente sobre a proteína transmembrana gp41 do HIV, impedindo a sua ligação com o CD4 e, consequentemente, a fusão do vírus com a célula do hospedeiro. Já o maraviroque age impedindo a entrada do HIV nas células do hospedeiro, a partir do antagonismo do CCR5. É importante salientar que deve ser realizado um teste de tropismo antes do tratamento com antagonista do correceptor, já que o maraviroque não tem ação nos vírus com tropismo X4.

Enfuvirtida (T-20)

Nome comercial. Fuzeon®.
Apresentação. Pó de 108 mg, que deve ser dissolvido em água destilada de 1 mL.
Espectro. Ativo contra o HIV.
Usos. No tratamento de resgate da infecção pelo HIV ou no caso de intolerância às outras drogas.
Contraindicação. Hipersensibilidade aos componentes da fórmula.
Posologia. Uma ampola após a reconstituição, via SC, a cada 12 h.
Modo de administração. A reconstituição resulta em aproximadamente 90 mg para ser administrada via SC.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Pico plasmático:* 8 h.
- *Biotransformação:* hidrólise proteolítica.
- *Ligação a proteínas plasmáticas:* 92%.
- *Meia-vida:* 3,8 h.

Ajuste para função hepática e renal. Não é necessário ajuste na IH e na IR.
Efeitos adversos. A reação no local da injeção é praticamente universal (98% dos casos), e cerca de 4% descontinuam a medicação; as reações englobam eritema, enduração, nódulos e cistos. Mais dificilmente, podem ocorrer abscesso e lesão ulcerada. Reações de hipersensibilidade não são comuns, mas quando ocorrem produzem sintomas sistêmicos que geralmente resultam na descontinuação da droga. Também são relatadas neuropatia periférica, insônia, diminuição do apetite, mialgia e eosinofilia.
Interações. Não foram relatadas interações significativas.
Gestação e lactação. Categoria de risco B na gestação. Contraindicada na lactação.

Comentários

- Deve-se fazer rotação dos sítios de aplicação para evitar áreas inflamadas. Essa droga tem algumas limitações devido à via de administração – SC – ainda associada com reação inflamatória frequente.
- Apresenta baixa barreira genética, o que leva rapidamente ao aparecimento de resistência quando não utilizada em regimes preferencialmente supressivos.
- É uma droga utilizada para o resgate do tratamento em indivíduos com mutações múltiplas do HIV. Preferencialmente, deve-se utilizar pelo menos mais uma droga ativa.
- Apresenta baixa barreira genética para mutações (HIV não suprimido pode rapidamente desenvolver resitência a este fármaco).

Maraviroque

Nome comercial. Selcentri®.
Apresentações. Cpr de 150 mg e 300 mg.
Espectro. Ativo contra HIV com tropismo R5.
Uso. Tratamento de resgate (múltiplas mutações) na infecção pelo HIV.
Contraindicação. Hipersensibilidade aos componentes da fórmula.

Posologia. Depende das medicações concomitantes.

Inibidores do CIP-450 3A4	150 mg, a cada 12 horas
Inibidores da protease (exceto tipranavir), claritromicina, itraconazol, telitromicina	
Nevirapina, enfuvirtida, tipranavir	300 mg, a cada 12 horas
Indutores do CIP-450 3A4	600 mg, a cada 12 horas
Efavirenz, etravirina, rifampicina, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína	

Parâmetros farmacocinéticos

- *Pico plasmático:* 0,45-4 horas.
- *Biotransformação:* metabolismo hepático pelo CIP-450 isoenzima 3A4.
- *Ligação a proteínas plasmáticas:* 76%.
- *Meia-vida:* 14-18 horas.
- *Eliminação:* urina (20%; 8% como droga inalterada) e fezes (76%; 25% como droga inalterada).

Ajuste para função hepática e renal. Uso limitado na disfunção hepática. Risco de acúmulo da droga se DCE abaixo de 50 mL/min; considerar risco-benefício, sem ajuste de dose padronizado.

Efeitos adversos. Foram relatados alguns casos de hepatotoxicidade associados com quadro de reação alérgica (*rash*, eosinofilia e aumento de IgE). Eventos cardiovasculares isquêmicos foram mais comuns do que no grupo placebo, principalmente em pacientes com fatores de risco ou diagnóstico prévio de cardiopatia isquêmica. Hipotensão postural também foi relatada. Tosse, infecção do trato respiratório superior e febre são os efeitos adversos mais comuns, embora não se possa estabelecer com certeza relação de causa e efeito.

Interações. É substrato do CIP-450 3A4. Sua dose deve ser modificada de acordo com as medicações utilizadas concomitantemente (ver Posologia). Lopinavir/r, inibidor do CIP-450 3A4, causa aumento das concentrações de maraviroque, portanto sua dose deve ser reduzida (150 mg, 12/12 horas). Erva-de-são-joão pode diminuir as concentrações de maraviroque, não devendo ser utilizada. Sua dose dever ser corrigida quando usado com rifampicina.

Gestação e lactação. Categoria de risco B na gestação. O uso na lactação é contraindicado.

Comentários

- Casos de falha ao maraviroque têm sido associados ao seu uso em vírus X4 não identificados adequadamente pelos testes de tropismo.
- Alguns estudos têm evidenciado boa resposta na recuperação de CD4 devido ao seu provável efeito imunomodulador.

REFERÊNCIAS

Barros E, Machado A, Bittencourt H, Caramori ML, Sprinz E. In: Antimicrobianos: consulta rápida. 4. ed. Porto Alegre: Artmed; 2008.

Brasil. Ministério da Saúde. Guia de tratamento clínico da infecção pelo HIV em crianças. Brasília, DF: Autor; 2004.

Esté JA, Telenti A. HIV entry inhibitors. Lancet. 2007;370(9581):81-8.

Fauci A, Lane HC. Human immunodeficiency virus disease: AIDS and related disorders. In: Kasper D, Braunwald E, Fauci A, Hauser S, Jameson J, editors. Harrison's principles of internal medicine. 16th ed. New York: McGraw-Hill; 2005. cap. 173, p. 1071-139.

Food and Drug Administration. Medication Guide US Food and Drug Administration: Etravirine. Rockville: Author; 2008.

Food and Drug Administration. Medication Guide US Food and Drug Administration: Maraviroc: version19. Rockville: Author; Aug. 2007.

Food and Drug Administration. Medication Guide US Food and Drug Administration: Raltegravir. Rockville: Author; Jan. 2009.

Hicks C, Gulik RM. Raltegravir: The first HIV type 1 integrase inhibitor. Clin Infect Dis. 2009;48(7):931-9.

Lacy CF, Armstrong LL, Goldman MP, Lance LL. Drug information handbook international. 14th ed. Ohio: Lexi-Comp.; 2006-2007.

34 FÁRMACOS UTILIZADOS NO TRATAMENTO DA TUBERCULOSE

Pedro Dornelles Picon
Carlos Fernando Carvalho Rizzon
Carla Adriane Jarczewski

PRINCÍPIO GERAL DO TRATAMENTO DA TUBERCULOSE

Na fase inicial de um tratamento para tuberculose, é necessário o uso associado de fármacos específicos. A utilização isolada de um fármaco antituberculose, por período de tempo tão curto como 6-8 semanas, propicia o crescimento de mutantes naturalmente resistentes que existem na população bacilar. Esse problema (resistência secundária) pode ser prevenido prescrevendo-se dois fármacos, considerando-se que a chance de os bacilos apresentarem resistência natural aos dois ao mesmo tempo é muito remota. Porém, além da resistência secundária, deve-se levar em conta a possibilidade de o paciente adquirir a doença a partir de um bacilo previamente resistente (resistência primária). Para que as resistências primária e secundária não venham a provocar falências de tratamento, o esquema inicial deve sempre conter três ou mais fármacos, pois, mesmo havendo resistência a um deles, restariam dois ou mais para assegurar um bom resultado.

No Brasil, diferentemente de outros países que utilizam quatro fármacos na fase intensiva do tratamento dos casos novos, o esquema usado desde 1980 é tríplice, com a associação de rifampicina (R), isoniazida (H) e pirazinamida (Z). Essa decisão teve por base o fato de a resistência primária aos principais fármacos no País ser considerada baixa na época. Isso foi corroborado no inquérito de 1996-1997, que mostrou ser a resistência primária à H de 3,5% e ao RH de 0,9%. Recentemente, um novo inquérito de resistência aos fármacos antituberculose (2007-2008) mostrou aumento da resistência desses fármacos, passando a resistência à H para 6% e a resistência ao RH para 1,4%. Por isso, os responsáveis pelo Programa Nacional de Controle da Tuberculose do Ministério da Saúde do Brasil (PNCT/MS) decidiram modificar o esquema, acrescentando o etambutol (E) na fase intensiva. Essa modificação (esquema RHZE) será implantada de acordo com cronograma estabelecido entre o PNCT/MS e os Estados da Federação. No Rio Grande do Sul (RS), o novo esquema começará a ser usado a partir de 2010.

ESQUEMAS DE FÁRMACOS PARA OS CASOS NOVOS

Pacientes sem tratamento prévio (virgens de tratamento ou VT) e aqueles que usaram fármacos antituberculose por um período menor do que 30

dias são considerados casos novos. Em princípio, no primeiro grupo, os fármacos não utilizados são eficazes e, no segundo, os fármacos utilizados são potencialmente eficazes, considerando que o curto tempo de seu uso não foi suficiente para o desenvolvimento de resistência bacilar. Sendo assim, qualquer esquema composto por, pelo menos, três fármacos poderá ser efetivo se usado regularmente. Recomenda-se, no entanto, a utilização dos esquemas preconizados pelos órgãos oficiais encarregados do controle da tuberculose, por serem testados, terem eficácia e tolerabilidade comprovadas e serem distribuídos gratuitamente.

No caso do RHZE a ser introduzido no Brasil, trata-se de esquema mundialmente utilizado, com efetividade já amplamente comprovada. Além disso, trará a novidade da associação dos quatro fármacos em um mesmo comprimido (4 em 1), esperando-se, com isso, melhorar a adesão ao tratamento e diminuir a possibilidade do surgimento de cepas de bacilos multirresistentes (resistência ao RH). Outra modificação importante é que os comprimidos conterão doses reduzidas de H e Z em relação às doses atualmente utilizadas (150 mg de R, 75 mg de H, 400 mg de Z e 275 mg de E). Com essa formulação, as doses máximas de H e de Z, para um paciente de 60 kg, serão 300 e 1.600 mg, respectivamente, e não mais 400 e 2.000 mg.

Esquemas RHZ e RHZE

São indicados para os casos novos de tuberculose, em pacientes infectados ou não pelo vírus da imunodeficiência adquirida (HIV), portadores de todas as formas de tuberculose (exceto meningoencefálica).

Nos indivíduos com menos de 10 anos de idade, a proposta do PNCT/MS é de manter o esquema RHZ, atualmente em uso, com RHZ na fase intensiva (dois meses), seguido de RH por mais quatro meses (2RHZ/4RH). Naqueles com 10 ou mais anos, deve-se utilizar o esquema RHZE, com RHZE na fase intensiva (dois meses) e RH na fase de manutenção de quatro meses (2RHZE/4RH).

Os fármacos devem ser administrados nas posologias constantes na Tabela 34.1, preferencialmente em dose única diária. Pode-se observar que, na fase de manutenção, manter-se-á a utilização das cápsulas hoje existentes, até serem disponibilizados comprimidos com as doses menores dos fármacos (150 de R e 75 de H).

Esquemas RHZ ou RHZE prolongados

Recomendados para os casos de tuberculose meningoencefálica, respectivamente para indivíduos com menos de 10 anos de idade ou com 10 anos ou mais. Nos dois esquemas, após a fase intensiva de dois meses, os fármacos (nas doses expressas na Tabela 34.1) deverão ter seu uso prolongado até o 9º mês. Recomenda-se ainda o uso de corticosteroides (prednisona, dexametasona ou outros), por um período de 1-4 meses.

TABELA 34.1*

Doses diárias dos fármacos nos esquemas RHZ, para indivíduos com menos de 10 anos de idade, e RHZE, para aqueles com 10 anos ou mais, de acordo com o peso corporal.

	Peso < 20 kg	Peso 20 a 35 kg	Peso 36 a 50 kg	Peso > 50 kg
Fase intensiva	**RHZ** R = 10 mg/kg H = 10 mg/kg Z = 15-30 mg/kg	**RHZE** 2 comprimidos (dose fixa combinada: 150/75/400/275)	**RHZE** 3 comprimidos (dose fixa combinada: 150/75/400/275)	**RHZE** 4 comprimidos (dose fixa combinada: 150/75/400/275)
Fase de manutenção	**RH** R = 10 mg/kg H = 10 mg/kg	**RH** 1 cápsula (300/200)	**RH** 1 cápsula (300/200) + 1 cápsula (150/100)	**RH** 2 cápsulas (300/200)

* Modificada de Brasil (2009).

ESQUEMA DE FÁRMACOS PARA CASOS DE RETRATAMENTO

Os fármacos para constituir um esquema de retratamento da tuberculose podem ser identificados através da história terapêutica/curva baciloscópica (HT/CB) ou pela determinação, *in vitro*, da sensibilidade ou resistência do *Mycobacterium tuberculosis*, por meio de testes de sensibilidade (TS), cujos resultados nem sempre são confiáveis, com muitos falso-sensíveis, principalmente ao E.

Classificação dos fármacos antituberculose pela HT/CB

Os fármacos são classificados de acordo com o Método HT/CB nos seguintes grupos:

1. Eficazes (**E**):
   - são os fármacos não usados anteriormente;
2. Potencialmente eficazes (**PE**):
   - são os fármacos usados por menos de quatro semanas;
   - são aqueles fármacos usados regularmente por mais tempo, em associação a outros eficazes, ocorrendo melhora clínica, radiológica e bacteriológica durante seu uso.
3. Ineficazes (**I**):
   - são os fármacos em que, durante seu uso, geralmente de forma irregular, ocorreu retorno da positividade do escarro, após negativação inicial, ou persistência de baciloscopia positiva no 6º mês de tratamento, acompanhada de piora clínica e radiológica.
4. Eficácia ignorada (**EI**):
   - são os fármacos usados em tratamentos prévios dos quais não se dispõe de informações suficientes para elaboração da HT/CB.

Classificação dos fármacos antituberculose de acordo com o TS

O método usualmente usado pelos Laboratórios Estaduais de Referência do Brasil (LACEN) para determinar a sensibilidade e/ou resistência do *Mycobacterium tuberculosis* aos fármacos é o método das proporções. Por meio dele, existe resistência a um determinado fármaco quando for observado crescimento de 1% ou mais da população bacteriana em meio contendo a concentração crítica para cada fármaco. Em países desenvolvidos, já existem comercializados métodos genotípicos que detectam resistência ao RH rapidamente, com alta sensibilidade e especificidade.

Escolha de fármacos pela HT/CB

Nos casos de retratamento após cura, abandono ou falência, o novo esquema deverá ser constituído pela associação de fármacos eficazes ou potencialmente eficazes. Somente em último caso devem-se incluir fármacos do grupo eficácia ignorada, e nunca utilizar fármacos ineficazes. Devem-se escolher os mais potentes e menos tóxicos, sempre que possível em uma associação padronizada, testada e referendada por orgãos oficiais.

Escolha de fármacos pelo TS

Atualmente há a recomendação do Ministério da Saúde de que seja realizada cultura de micobactérias com TS aos fármacos antituberculose em todos os casos de retratamento e nos pacientes que permaneçam com bacilosocopia positiva no segundo mês de uso dos esquemas RHZ ou RHZE. Essa conduta certamente permitirá a identificação de casos de TBMR e de micobactérias não tuberculosas que não responderam aos esquemas. Ainda são necessários, porém, estudos para validar o TS realizado pelo método das proporções, como uma ferramenta útil para a escolha dos fármacos em casos de retratamento. Esse teste tem apresentado resultados discordantes quando realizados em diversos laboratórios. No Hospital Sanatório Partenon (HSP) do RS, ao se considerar o método HT/CB como padrão-ouro, tem-se observado discordância entre os dois métodos, pela ocorrência de muitos falso-sensíveis no TS. Estudo realizado nesse hospital recomenda que o resultado do TS seja valorizado somente quando mostrar resistência para R, H, E e etionamida (Et), com uma probabilidade de tratar-se de uma verdadeira resistência variando entre 91,7 e 100%. Além disso, os resultados do TS não são imediatos, permitindo que se utilizem, por longo período, às vezes três ou mais meses, fármacos eficazes associados a outros ineficazes, com o risco de desenvolvimento de resistência aos primeiros. Por isso, enquanto perdurar essa polêmica e não for introduzido na rotina um método confiável e rápido, recomenda-se que a escolha dos fármacos seja feita inicialmente pelo método HT/CB.

Esquemas RHZ e RHZE

Os esquemas RHZ e RHZE também são indicados nos casos de recidiva e de alta por abandono, em infectados ou não pelo HIV, desde que excluída falência do esquema anterior, quando deverá ser utilizado o esquema de reserva, para multirresistência. Nos casos de tuberculose meningoencefálica, os esquemas deverão ser prolongados até o 9º mês de tratamento.

Como referido anteriormente, antes da prescrição dos fármacos, deve ser solicitada cultura de micobactérias com TS. As doses dos fármacos são as mesmas da Tabela 34.1.

Esquema para multirresistência

Até o presente momento, o esquema SEEtZ (esquema III) é recomendado para os casos de falências do RHZ, comprovadas por meio de piora baciloscópica, clínica e radiológica, muitas vezes sem a realização de cultura com TS aos fármacos usados, portanto sem a confirmação, *in vitro*, de resistência. Esse esquema é constituído de estreptomicina (S), E, Et e Z, na 1ª fase (três meses), seguido de E e Et na 2ª fase (mais nove meses) (3SEEtZ/9EEt). Nos casos de falência ao SEEtZ, o regime ainda em uso no Brasil, validado e disponibilizado para ser aplicado em unidades de referência, foi inicialmente constituído por amicacina (A) (ou estreptomicina, nos casos com sensibilidade do bacilo a esse fármaco), terizidona (T), ofloxacina (O), E e clofazimina. Mais recentemente, a Z substituiu a clofazimina, pois esta passou a ser reservada exclusivamente para o tratamento da hanseníase. Sendo assim, na sua composição atual, o esquema contém três fármacos não utilizados previamente, portanto eficazes (A, T e O), um fármaco utilizado na fase inicial dos tratamentos anteriores, com grande probabilidade de ser potencialmente eficaz (Z) e um fármaco escolhido pelo TS (E). Com a nova proposta a ser implantada pelo PNCT/MS em todo o País, esses dois esquemas deixarão de ser utilizados, sendo substituídos por uma nova associação de fármacos.

O novo esquema para multirresistência será composto por cinco fármacos: S, levofloxacina (L), terizidona (T) (fármacos não utilizados), E e Z (fármacos potencialmente eficazes). O esquema SLTEZ será indicado para os casos de resistência ao RH, resistência ao RH e a outro(s) fármaco(s) de 1ª linha, falência ao esquema básico na ausência de TS por problemas operacionais (multirresistência provável), e impossibilidade do uso do esquema básico por intolerância a dois ou mais fármacos. O esquema deverá ser aplicado, em infectados ou não pelo HIV, somente em serviços de referência, definidos pelos Estados.

Os cinco fármacos (SLTEZ) devem ser prescritos durante seis meses (fase intensiva), seguindo-se com LTE por mais doze meses (fase de manutenção), totalizando 18 meses de tratamento. A S deverá ser usada cinco vezes por semana nos dois primeiros meses, reduzindo-se para três vezes nos quatro meses seguintes, e os outros fármacos serão de uso diário ($2S_5LTEZ/4S_3LTEZ/12LTE$).

TABELA 34.2*
Doses diárias dos fármacos no Esquema SLTEZ, de acordo com o peso corporal

Fármaco	Peso corporal			
	<20 kg	21 - 35 kg	36 – 50 kg	> 50 kg
S	15 – 20 mg/kg	500 mg	750 - 1000 mg	1000 mg
L	7,5 – 10 mg/kg	250 – 500 mg	500 – 750 mg	750 mg
T	15 – 20 mg/kg	500 mg	750 mg	750 – 1000
E	15 – 25 mg/kg	400 – 800	800 – 1200	1200
Z	15 – 30 mg/kg	500 – 1000	1000 – 1500	1500

* Modificada de Brasil (2009).

As doses dos fármacos encontram-se na Tabela 34.2. Nos pacientes com mais de 60 anos, a S deverá ser administrada na dose máxima de 500 mg/dia. No caso de uso anterior da S, independentemente do resultado do TS, esse fármaco deverá ser substituído por A, nas mesmas doses e frequência.

ESQUEMAS ESPECIAIS

Esquemas para hepatotoxicidade do RHZ

Não existe consenso sobre qual é o melhor esquema para pacientes que desenvolvem hepatotoxicidade com o esquema RHZ, havendo quem recomende a reintrodução do mesmo RHZ, fármaco por fármaco.

No RS, desde 1977, tem-se utilizado o esquema SHE, constituído com S, H e E (3SHE/3HE/6H) como alternativa para casos de hepatotoxicidade da associação RH e para pacientes em situação de risco para o desenvolvimento desse efeito adverso. Esse esquema foi escolhido por ter-se observado, na época, com a reintrodução de esquemas com RH (RHE e, posteriormente, RHZ), recidiva da hepatotoxicidade em mais de 18% dos casos, enquanto essa cifra foi de cerca de 3% ao se utilizar o SHE. Com o advento da epidemia da AIDS, a partir de 1995 esse esquema passou a ser recomendado para os pacientes que não podiam utilizar a rifampicina, por sua incompatibilidade com alguns antirretrovirais (ARV), prolongando-se, no entanto, o tempo de uso do etambutol para 12 meses (3SHE/9HE).

Mais recentemente, tem-se utilizado o esquema SOE (3SOE/9OE), em que a isoniazida é substituída pela ofloxacina, para os casos mais graves de hepatotoxicidade, especialmente em pacientes portadores do vírus da hepatite C, mas a efetividade desse esquema ainda não foi avaliada. Nesse esquema, a O pode ser substituída por outra quinolona ativa contra o *Mycobacterium tuberculosis*, como, por exemplo, a levofloxacina (L).

As doses de S e de E são as mesmas apresentadas na Tabela 34.2. A dose de H deve ser de 5 mg/kg/dia, com máximo de 300 mg, e a dose de O de 400 a 800 mg/dia (e de L conforme a Tab. 34.2).

Esquemas para pacientes com hepatopatia prévia

Também não existe consenso quanto ao esquema para pacientes com doença hepática prévia. Nas Diretrizes Brasileiras para Tuberculose da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia de 2004, recomenda-se utilizar o esquema RHZ, sob vigilância, em pacientes com valores de transaminases ≤ 3 vezes o limite superior da normalidade (LSN). Naqueles com valores de transaminases maiores, preconiza-se um dos seguintes: 3SOE/9OE ou 2SHE/4HE/6H ou, ainda, 2SRE/4RE.

No RS, para os casos sem evidências clínicas de hepatopatia que apresentem alteração das transaminases em níveis ≤ 3 vezes LSN, mesmo quando portadores do vírus da hepatite C ou que tenham antecedentes de hepatite aguda ou, ainda, se usuários abusivos de bebidas alcoólicas, recomenda-se utilizar o esquema RHZ (RHZE), sob vigilância clínica e laboratorial periódica. Na presença de sinais e/ou sintomas compatíveis com doença hepática crônica e com provas de função hepática alteradas, geralmente transaminases em níveis > 3 vezes o LSN, desde 1978 recomenda-se utilizar outro esquema. Nos dois estudos realizados no HSP, o primeiro com 58 pacientes (1978 a 1986) e o segundo com 57 pacientes (1987 a 1999), o esquema utilizado foi o SHE. A partir da constatação de que a incidência de hepatotoxicidade, bem como a letalidade pelo efeito adverso, eram maiores nos pacientes com cirrose hepática, passou-se a recomendar a utilização do esquema SOE nesses pacientes.

EFEITOS ADVERSOS DOS ESQUEMAS ANTITUBERCULOSE

Qualquer esquema de fármacos antituberculose pode provocar reações adversas, que, geralmente, são leves e autolimitadas. Menos de 5% dos pacientes necessitam interromper o tratamento ou modificar o esquema, geralmente devido à hepatotoxicidade, à intolerância digestiva ou a manifestações cutâneas ou articulares, e raramente devido à presença de efeitos adversos graves, como insuficiência renal (IR), aplasia da medula óssea, reações anafilactoides e dermatoses.

Os efeitos adversos digestivos são os mais frequentes, sendo, em geral, facilmente controlados com medicação sintomática. Como podem ser os sintomas de apresentação de uma hepatopatia medicamentosa, os pacientes devem ser avaliados quanto a essa possibilidade. Dentre os efeitos adversos dermatológicos mais comuns, encontram-se a acne e as erupções cutâneas papulares ou maculares eritematosas e pruriginosas, que cedem espontaneamente ou com o uso de anti-histamínicos. Raramente ocorrem dermatoses graves, como eritrodermia, eritema morbiliforme e síndromes de Stevens-Johnson e de Lyell. Artrite e artralgia nas grandes e pequenas articulações são efeitos adversos geralmente relacionados à Z, muito possivelmente devidos à inibição da secreção tubular renal de ácido úrico, cujo nível sérico poderá estar aumentado. São de modo geral pouco importantes e respondem bem ao uso de anti-inflamatórios, permitindo, na maioria dos casos, a continuidade do

uso da Z, não sendo necessário modificar o esquema. A neuropatia periférica é geralmente decorrente do uso da H. É infrequente em pacientes bem alimentados usando doses baixas do fármaco – em torno de 5 mg/kg/dia. É mais frequente em casos de carência de piridoxina (pacientes desnutridos, mulheres grávidas, hepatopatia crônica, alcoolismo crônico, pacientes com idade avançada) e pode ser prevenida pelo uso concomitante de 10 mg/dia de piridoxina nos pacientes em risco. No tratamento de uma neuropatia estabelecida, a dose de piridoxina deve ser maior – de 100 a 200 mg/dia. Além desses efeitos adversos, deve-se ficar atento para a possibilidade, embora remota, da ocorrência de perturbações visuais secundárias a neurite ótica pelo E, fármaco que passará a fazer parte do esquema de primotratamento no Brasil.

Quanto à hepatotoxicidade dos fármacos, a literatura internacional registra proporção pequena e aceitável de casos para qualquer esquema utilizado, mesmo para o RHZ ou RHZE, que são constituídos por três fármacos potencialmente hepatotóxicos. Em Porto Alegre/RS, em dois momentos diferentes, esse efeito adverso foi observado em cerca de 2,5% dos pacientes tratados com RHZ em ambulatório de tuberculose. Entre os pacientes com o efeito adverso, a letalidade foi de cerca de 4,0%. Mais recentemente, no ambulatório do HSP foi verificada frequência maior de hepatotoxicidade, de 4,2%, possivelmente em consequência da elevada incidência de infecção pelos vírus HIV e HCV. Em pacientes internados no HSP, onde é maior a frequência de mau estado geral, tuberculose miliar, coinfecção tuberculose/HIV, hepatite C e outras morbidades, a taxa de hepatotoxicidade foi superior a 10%, com letalidade em torno de 6%. Ocorrendo hepatotoxicidade, o tratamento deve ser descontinuado pelo risco de severa necrose hepática e óbito por insuficiência hepática (IH).

Situações de risco para hepatotoxicidade

As seguintes situações oferecem risco aumentado para o desenvolvimento de hepatotoxicidade pelo RHZ (RHZE): sexo feminino, idade igual ou superior a 60 anos, tuberculose miliar, mau estado geral, doses elevadas dos fármacos, doença hepática crônica, uso concomitante de antiepilépticos (fenobarbital, difenil-hidantoína e carbamazepina, indutores do citocromo P450) e de fármacos hepatotóxicos, e infecção pelos HIV e HCV.

No RS, para diminuir a frequência de hepatotoxicidade do RHZ (RHZE) nos pacientes em risco, recomenda-se a utilização do esquema SHE (ou SOE) nas seguintes situações:

- pacientes com doença hepática crônica;
- mulheres com tuberculose miliar e/ou em mau estado geral;
- homens com tuberculose miliar e em mau estado geral.

O esquema RHZ (RHZE) pode ser prescrito, sob estreita vigilância, nos pacientes que estejam usando antiepilépticos, especialmente mulheres; naqueles com idade igual ou superior a 60 anos; nos infectados pelo HIV e não

portadores de tuberculose miliar e/ou de mau estado geral; e nos infectados pelo HCV, mas sem hepatopatia documentada clínico-laboratorialmente.

FÁRMACOS ANTITUBERCULOSE E AIDS

Nos pacientes infectados pelo HIV, vários fatores de risco podem estar presentes, aumentando a chance de hepatotoxicidade pelo RHZ (RHZE): tuberculose miliar, mau estado geral, uso concomitante de ARV ou de outros fármacos hepatotóxicos e frequência aumentada de infecções associadas, como a hepatite C. Por isso, quando utilizado esse esquema, o paciente deve ser atentamente monitorado.

Outro problema é a interação que existe entre a R e muitos ARV, impedindo a utilização desse fármaco. Considerando-se essas dificuldades, sugere-se a seguinte conduta, de acordo com a situação de cada paciente:

1. nos casos com valores de CD4 e carga viral indisponíveis e que não estão em tratamento com ARV, prescrever o esquema antituberculose e, após 30 a 60 dias, avaliar a necessidade dos ARV, levando em conta que o tratamento da tuberculose geralmente determina melhora da situação imunológica do paciente e que a terapia ARV não é uma emergência médica;
2. em pacientes que já usam ARV, procurar ajustar o esquema de modo a permitir a utilização da R.

No entanto, nos pacientes nos quais a R não pode ser usada pela incompatibilidade com o esquema antirretroviral, pode-se utilizar um esquema alternativo (esquema SHE) ou substituir a R pela rifabutina, por ser este último fármaco um indutor do sistema P450 do fígado de menor potência que a R.

Além disso, existe a possibilidade de reações paradoxais quando se utiliza a terapia ARV concomitantemente ao tratamento da tuberculose, pela aumentada resposta imune a antígenos do *Mycobacterium tuberculosis*, que não devem ser confundidas com falência do tratamento da tuberculose. Nessa situação, deve-se manter o esquema de fármacos antituberculose e prescrever um curto curso de corticosteroides.

Quanto ao tempo de tratamento da tuberculose com o RHZ, as normas brasileiras recomendam o uso do esquema-padrão, de seis meses. Entretanto, como em alguns estudos as taxas de recidiva foram menores nos pacientes infectados pelo HIV que usaram o esquema por mais tempo (9 ou 12 meses), infere-se ter o prolongamento do tratamento provido melhor esterilização das lesões ou prevenido a reinfecção exógena. Uma alternativa seria a manutenção de H após a alta por cura, no 6º mês de tratamento, como forma de prevenir o recrudescimento da doença, mas essa conduta não está padronizada no PNCT/MS.

Amicacina (A)

Nomes comerciais. Amicilon®, Novamin®

Apresentações. Amp com 100, 250 e 500 mg em 2 mL, e fr-amp com 1 g, em 4 mL. Disponíveis nos hospitais de referência para o tratamento da tuberculose multirresistente.

Mecanismo de ação. Embora seja um fármaco bactericida, com mecanismo de ação ainda não perfeitamente estabelecido, a amicacina, à semelhança da estreptomicina, atua na inibição da síntese proteica do bacilo da tuberculose e de algumas micobactérias atípicas.

Espectro. É ativa sobre o *Mycobacterium tuberculosis*, sendo que 99% das cepas são inibidas com níveis séricos de 4 μg/mL. As micobactérias do Complexo *Avium-intracelullare* (MAC) são inibidas, *in vitro*, por 8-32 μg/mL.

Uso nas micobacterioses. Na nova proposta do PNCT/MS, a amicacina deverá substituir a estreptomicina no esquema de multirresistência, nos pacientes que já tenham utilizado este último fármaco. Além disso, faz parte do esquema para TBMR ainda em uso no País, juntamente com ofloxacina, terizidona, pirazinamida e etambutol, e compõe esquemas com múltiplos fármacos no tratamento de micobacterioses atípicas.

Contraindicação. Hipersensibilidade aos componentes da fórmula. Pode ocorrer hipersensibilidade cruzada com outros aminoglicosídeos.

Posologia. Nos esquemas que compõem o tratamento da tuberculose multirresistente, utilizar as mesmas doses da estreptomicina (Tab. 34.2), em dose única diária.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção:* praticamente não é absorvida pelo tubo digestivo, mas é absorvida rapidamente após injeção IM.
- *Pico sérico*: 20 μg/mL, após injeção IM de 7,5 mg/kg, e uma concentração 12 h após a administração de entre 5-10 μg/mL.
- *Distribuição*: nos tecidos e secreções as concentrações são baixas, subterapêuticas. No líquido cerebrospinal, mesmo quando as meninges estão inflamadas, a concentração não passa de 25% da concentração plasmática.
- *Eliminação*: praticamente não é metabolizada, sendo excretada quase inteiramente por filtração glomerular e em forma inalterada.

Modo de administração. Via IM. Pode ser administrada por infusão EV em SF, SG ou SGF, durante 30-60 minutos.

Ajuste para função hepática e renal. Não é necessário ajuste na IH. Administrar 12-15 mg/kg/dose, 2 ou 3x/semana, em pacientes com DCE < 30 mL/min ou em hemodiálise.

Efeitos adversos. Os principais são ototoxicidade (mais comumente da função auditiva) e nefrotoxicidade, relacionados a elevadas concentrações plasmáticas do fármaco. Enquanto a nefrotoxicidade é geralmente reversível, o dano auditivo pode ser permanente, por destruição das células sensoriais da cóclea. Pacientes idosos e aqueles com danos otológicos ou nefrológicos prévios são mais suscetíveis. Além desses efeitos adversos, pode haver bloqueio neuromuscular, anafilaxia, reações alérgicas cutâneas, eosinofilia, febre, discrasias sanguíneas, angioedema e estomatite.

Interações. A nefrotoxicidade aumenta com o uso concomitante de anfotericina B, cefalotina, vancomicina, ciclosporina e furosemida.

Gestação e lactação. Embora não existam evidências concretas de risco para o feto, como no caso da estreptomicina, não é aconselhado o seu uso durante a gestação. Entretanto, pode ser usada durante a lactação.

Estreptomicina (S)

Nome comercial. Não é comercializada, estando disponível somente nas unidades sanitárias dos serviços de saúde pública.

Apresentação. Fr-amp com 1 g.

Mecanismo de ação. É um aminoglicosídeo bactericida *in vitro*, sendo, no entanto, bacteriostático *in vivo*. Age no meio extracelular, provavelmente interferindo na síntese proteica do bacilo. A maioria das cepas são sensíveis a concentrações inferiores a 10 μg/mL.

Espectro. É ativa contra o *Mycobacterium tuberculosis*. Entre as micobactérias, o *Mycobacterium kansasii* é usualmente sensível, o que não ocorre com outras espécies de micobacterias.

Uso nas micobacterioses. Na nova proposta do PNCT/MS, deverá ser prescrita durante seis meses, com levofloxacina, terizidona, etambutol e pirazinamida (esquema SLTEZ). Também é recomendada nos esquemas de primotratamentos alternativos, associada à isoniazida e ao etambutol (esquema SHE) ou à ofloxacina e ao etambutol (esquema SOE). É ainda usada no esquema SEEtZ (esquema III), juntamente com etambutol, etionamida e pirazinamida.

Contraindicação. Hipersensibilidade aos componentes da fórmula.

Posologia. Administrar nas doses expressas na Tabela 34.2 (nos pacientes com mais de 60 anos, na dose máxima diária de 500 mg). Com essas doses conseguem-se concentrações séricas adequadas e seguras em pacientes sem IR.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção:* praticamente não é absorvida pelo tubo digestivo, mas é absorvida rapidamente após injeção IM.
- *Pico sérico*: 1 h após administração IM de 1 g do fármaco, atinge a concentração plasmática de 50-60 μg/mL.
- *Distribuição*: não penetra no SNC quando as meninges estão íntegras e atinge concentração inadequada mesmo em casos de meningite. Atravessa a barreira placentária com facilidade, podendo acumular-se no plasma fetal e no líquido amniótico.
- *Eliminação*: praticamente não sofre metabolização, sendo excretada principalmente por filtração glomerular.

Modo de administração. IM profunda (ou via EV durante 30-60 minutos, utilizando-se como diluentes SF, SG ou SGF).

Ajuste para função hepática e renal. Não é necessário ajuste na IH. Administrar 12-15 mg/kg/dose, 2 ou 3x/semana, em pacientes com DCE < 30 mL/min ou em hemodiálise.

Efeitos adversos. A principal reação adversa é a ototoxicidade, com comprometimento da função vestibular, manifestada por tontura, cefaleia, zumbido, náuseas e vômitos. Isso ocorre principalmente em idosos com dano auditivo prévio. Com a interrupção do tratamento, a recuperação é lenta e, às vezes, incompleta. Outros efeitos adversos são nefrotoxicidade, bloqueio neuromuscular e reações de hipersensibilidade, como febre, *rash* cutâneo e eosinofilia. Sintomas de neurite periférica, manifestados por parestesias perioral e nas extremidades, podem surgir nas primeiras doses. Não é hepatotóxica.

Interações. Em animais, os efeitos ototóxicos são potencializados pela furosemida. A nefrotoxicidade pode ser potencializada pelo uso concomitante de anfotericina B, cefalotina, vancomicina, AINEs, ciclosporina, enflurano o e metoxiflurano. O risco

de apneia pode ser aumentado com o uso concomitante de sulfato de magnésio e outros bloqueadores neuromusculares.

Gestação e lactação. Se administrada a gestantes, pode causar perda da audição do recém-nascido. Por isso, só deve ser prescrita durante a gravidez em casos extremos e na falta de outras alternativas terapêuticas. Não está contra indicada na lactação, pois, apesar de ser excretada no leite, não é absorvida por VO.

Etambutol (E)

Nome comercial. Não é comercializado, estando disponível somente nas unidades sanitárias dos serviços de saúde pública.

Apresentações. Cpr de 400 mg. Na formulação quatro em um, cpr com 275 mg de etambutol.

Mecanismo de ação. É bacteriostático. Bloqueia a arabinosil-transferase envolvida na biossíntese da parede celular.

Espectro. Quase todas as cepas do *Mycobacterium tuberculosis* e do *Mycobacterium kansasi* e grande número das micobactérias do Complexo *Avium-intracelullare* (MAC) são sensíveis à ação bacteriostática do etambutol.

Uso nas micobacterioses. Na nova proposta do PNCT/MS, o etambutol será usado nos dois primeiros meses (fase intensiva) do tratamento da tuberculose, juntamente com rifampicina, isoniazida e pirazinamida (esquemas RHZE e RHZE prolongado) e durante 18 meses no esquema para multirresistência, com estreptomicina, levofloxacina, terizidona e pirazinamida (esquema SLTEZ). Também é recomendado nos esquemas de primotratamentos alternativos, associado a estreptomicina e isoniazida (esquema SHE) ou a estreptomicina e ofloxacina (esquema SOE). Nos esquemas de retratamento ainda em uso no País, o etambutol é utilizado juntamente com estreptomicina, etionamida e pirazinamida no esquema SEEtZ (esquema III) e com amicacina, ofloxacina, terizidona e pirazinamida no esquema para TBMR.

Contraindicação. Neurite óptica, pacientes incapazes de relatarem alterações visuais, como crianças abaixo de cinco anos e pacientes em coma.

Posologia. A dose diária usual para adultos é de 15 mg/kg, até um máximo de 25 mg/kg. Em crianças, utilizar doses menores, entre 10-15 mg/kg (não se recomenda para crianças sem a capacidade de informar quanto a alterações visuais, geralmente com menos de cinco anos de idade). Podem-se utilizar as doses recomendadas nas Tabelas 34.1 e 34.2.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção:* cerca de 75-80% de uma dose administrada é absorvido por VO.
- *Nível sérico*: 2-5 μg/mL após 2-4 h da administração oral de 25 mg/kg.
- *Distribuição*: distribui-se na maioria dos tecidos e líquidos. No líquido cerebrospinal, penetra somente quando as meninges estão inflamadas. Atavessa a barreira placentária e é excretado no leite materno.
- *Eliminação*: é excretado pela urina, por secreção e filtração glomerular, sendo a maior parte da dose ingerida eliminada de forma inalterada. Acumula-se no organismo em pacientes com IR.

Modo de administração. VO, os comprimidos devem ser ingeridos em dose única diária, com ou sem alimentos.

Ajuste para função hepática e renal. Pode ser utilizado na IH. Administrar 15-25 mg/kg/dose, 3x/semana, em pacientes com DCE < 30 mL/min ou em hemodiálise.

Efeitos adversos. O principal efeito adverso é a neurite óptica, uni ou bilateral, clinicamente caracterizada pela perda da capacidade de diferenciar as cores verde e vermelha. É dose-dependente, ocorrendo em 5% dos pacientes que recebem 25

mg/kg/dia e em menos de 1% naqueles que usam dose de 15 mg/dia. Esse efeito adverso, embora muito raro em crianças, pode ser de difícil diagnóstico pela impossibilidade de a criança relatar o distúrbio visual, principalmente aquelas com menos de cinco anos. O dano visual é geralmente reversível após a suspensão do fármaco. Reações adversas menos frequentes incluem febre, erupções cutâneas, prurido, sintomas gastrintestinais, cefaleia, tontura, confusão mental, desorientação, alucinações, artralgias e hiperuricemia, estas últimas em consequência da diminuição da excreção renal de ácido úrico.

Interações. A hiperuricemia causada pelo etambutol pode ser incrementada pelo uso associado à isoniazida e à pirazinamida.

Gestação e lactação. Na prática clínica tem-se mostrado um fármaco seguro para uso na gestação.

Etionamida (Et)

Nome comercial. Não é comercializada, estando disponível somente nas unidades sanitárias dos serviços de saúde pública.

Apresentação. Cpr de 250 mg.

Mecanismo de ação. Atua sobre bacilos intra e extracelulares, nos quais exerce ação bacteriostática nas concentrações de 0,6-2,5 µg/mL.

Espectro. É ativa contra o *Mycobacterium tuberculosis*. Tem pouca ação sobre as micobactérias atípicas.

Uso nas micobacterioses. No esquema SE-EtZ (esquema III), ainda em uso no Brasil no retratamento da tuberculose, associada à estreptomicina, ao etambutol e à pirazinamida. Na nova proposta do PNCT/MS esse fármaco ficará reservado para as falências dos esquemas RHMZ e SLTEZ, em associação a outros fármacos que serão disponibilizados, como capreomicina, canamicina e ácido paraminossalicílico.

Contraindicação. IH grave.

Posologia. Usar 15-20 mg/kg/dia (máx. de 1 g/dia). Pode ser necessário administrá-la em 2x.

Parâmetros farmacocinéticos.

- *Absorção:* é bem absorvida por VO.
- *Pico sérico*: 20 µg/mL, 3 h após dose de 1g por VO.
- *Distribuição*: difunde-se bem para todos os tecidos e líquidos, inclusive para o líquido cerebrospinal. Atravessa a barreira placentária.
- *Eliminação*: sofre metabolização hepática. Menos de 1% é excretado na forma inalterada pela urina.

Modo de administração. VO, com alimentos para minimizar a irritação gástrica.

Ajuste para função hepática e renal. Uso contraindicado na IH grave. Administrar 250-500 mg por dose, diariamente, em pacientes com DCE < 30 mL/min ou em hemodiálise.

Efeitos adversos. Cerca da metade dos pacientes pode apresentar intolerância digestiva, manifestada por anorexia, náuseas, vômitos, sialorreia, dor abdominal, diarreia e gosto metálico na boca. Ocorrem, ainda, alterações das provas de função hepática e hepatotoxicidade. Menos frequentemente, pode haver hipotensão postural, astenia, distúrbios olfatórios e visuais, parestesias, depressão, sonolência, erupções cutâneas, cefaleia, tremores, estomatite, acne, ginecomastia, alopecia e impotência. É recomendado o uso concomitante de piridoxina nos pacientes tratados com etionamida.

Interações. Inibe a acetilação da isoniazida *in vitro*.

Gestação e lactação. Não se recomenda o uso de etionamida em gestantes, pela possibilidade de ocorrerem anomalias congênitas no recém-nascido.

Isoniazida (H)

Nome comercial. Não é comercializada, estando disponível somente nas unidades sanitárias dos serviços de saúde pública.
Apresentações. Isoladamente em cpr de 100 mg. Em associação com a rifampicina (RH) é apresentada sob a forma de cpr contendo 100 e 200 mg do fármaco e 150 e 300 mg de rifampicina, respectivamente. Na formulação quatro em um, cpr com 75 mg de isoniazida.
Mecanismo de ação. Atua predominantemente sobre os bacilos que se encontram em crescimento rápido, tanto intra como extracelulares, por meio da inibição da biossíntese dos ácidos micólicos, constituintes da parede celular das micobactérias, o que lhe confere ação bactericida e grande especificidade contra o *Mycobacterium tuberculosis*.
Espectro. Atua sobre o *Mycobacterium tuberculosis* e na maioria das cepas do *Mycobacterium kansasii*.
Uso nas micobacterioses. Nos esquemas RHZ e RHZE, de seis ou nove meses (prolongados), no primeiro caso associada a rifampicina e pirazinamida e, no segundo, a rifampicina, pirazinamida e etambutol em comprimido único. Também é recomendada no esquema de primotratamento alternativo, associada à estreptomicina e ao etambutol (esquema SHE). É usada ainda na quimioprofilaxia da tuberculose e nas complicações da vacinação BCG.
Contraindicação. Doença hepática aguda.
Posologia. Dose diária de 5 mg/kg para adultos e de 10-20 mg/kg para crianças, com o máximo de 300 mg. Podem-se usar as doses expressas na Tabela 34.1.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção:* é bem absorvida por VO.
- *Pico sérico*: atinge picos plasmáticos de 3-5 μg, 1-2 horas após a ingestão oral.
- *Distribuição*: difunde-se muito bem em todos os tecidos e fluidos do organismo, inclusive no líquido cerebrospinal, no caso de meningite tuberculosa. Tem, ainda, boa penetração no material caseoso. Em gestantes, atravessa a barreira placentária e, em lactantes, é eliminada no leite materno.
- *Eliminação*: a maior parte é excretada na urina em 24 horas, sob a forma de metabólitos resultantes da acetilação (acetilisoniazida) e hidrólise (ácido isonicotínico). A velocidade de acetilação varia entre os indivíduos, alterando, consequentemente, a concentração do fármaco livre na circulação e a chance de efeitos adversos.

Modo de administração. VO, geralmente em uma única tomada, embora possa ser dividida em duas doses.
Ajuste para função hepática e renal. Uso contraindicado na doença hepática aguda. Administrar 300 mg, 1x/dia, ou 900 mg, 3x/semana, em pacientes com DCE < 30 mL/min ou em hemodiálise.
Efeitos adversos. Estima-se que a isoniazida possa apresentar reações adversas em cerca de 5% dos pacientes. As mais frequentes são erupções cutâneas (acne, erupções urticariformes, maculopapulares, morbiliformes e purpúricas), febre, hepatotoxicidade e neurite periférica. A hepatite induzida pela isoniazida é rara em pacientes jovens, com menos de 20 anos, mas aumenta com a idade, sendo mais incidente após os 35 anos, principalmente em mulheres. Elevação transitória das transaminases, desacompanhada de sintomas, pode ocorrer em 10-20% dos pacientes e não requer a suspensão do tratamento. A neurite periférica é uma manifestação comum quando se utilizam doses de isoniazida superiores a 5mg/kg/dia e em pacientes com deficiência de vitamina B6. Podem ocorrer ainda mani-

festações hematológicas (anemia, trombocitopena, agranulocitose, eosinofilia e meta-hemoglobinemia), sintomas articulares, manifestações de neurotoxicidade (convulsões, neurite óptica, ataxia e zumbidos) e distúrbios psiquiátricos, além de secura na boca, desconforto epigástrico, zumbidos, retenção urinária e vasculite, com síndrome semelhante ao LES. As reações adversas do sistema nervoso periférico e central podem ser prevenidas e tratadas com piridoxina.

Interações. Os antiácidos contendo alumínio diminuem sua absorção.

Gestação e lactação. Não é contraindicada. Deve-se monitorar o surgimento de efeitos adversos em recém-nascido que esteja sendo amamentado, especialmente se ele estiver usando o fármaco (quimioprofilaxia primária).

Levofloxacina (L)

Nomes comerciais. Levaflox®, Levaquin®, Levcin®, Levotac®, Levoxin®, Tamiram®, Tavaflox® e Tavanic®.

Apresentações. Cpr de 250 e 500 mg; fr e bolsas com 500 mg em 100 mL de SG (5 mg/mL).

Mecanismo de ação. Bactericida com ação intracelular, inibindo a ação da enzima DNA-girase.

Espectro. *In vitro* é ativa contra o *Mycobacterium tuberculosis* (concentrações ≤ 1,3 μg/mL), contra micobactérias do Complexo *Avium-intracelullare* (MAC) (concentrações plasmáticas entre 10-100 μg/mL) e contra os *Mycobacterium fortuitum* e *Mycobacterium kansasii,* (concentrações ≤ 3 μg/mL).

Uso nas micobacterioses. Na nova proposta do PNCT/MS, a levofloxacina substituirá a ofloxacina no esquema de tratamento de pacientes com multirresistência, sendo usada em associação com estreptomicina, terizidona, etambutol e pirazinamida. Também pode substituir a ofloxacina nos esquemas alternativos para pacientes com hepatopatia crônica descompensada ou que apresentam hepatotoxicidade aos esquemas básicos de 1ª linha, com persistência das provas de função hepática alteradas. Pode ser utilizada ainda na composição de esquemas para micobacterioses atípicas, em associação com claritromicina, etambutol, rifabutina ou outros.

Contraindicação. Hipersensibilidade aos componentes da fórmula.

Posologia. Pode ser administrada 1x/dia, nas doses expressas na Tabela 34.2.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção*: é bem absorvida por VO.
- *Pico sérico*: 6,4 μg/dL, cerca de 1-3 horas após administração oral de 400 mg.
- *Distribuição*: as concentrações atingidas nos pulmões, nos rins, no tecido prostático e na urina são maiores que os níveis séricos, porém são menores nos ossos e no líquido cerebrospinal.
- *Eliminação*: é excretada por via renal, por filtração e secreção tubular, sendo pouco removível por diálise peritoneal.

Modo de administração. VO ou EV. Os alimentos não interferem com a absorção, mas podem retardar que o pico sérico seja atingido.

Ajuste para função hepática e renal. Pode ser utilizada na IH. Administrar 50% da dose em pacientes com DCE entre 10-50 mL/min e 25% da dose quando a DCE for inferior a 10 mL/min.

Efeitos adversos. Os mais comuns são gastrintestinais (náuseas, vômitos, flatulência, dispepsia e dor abdominal) e articulares (artralgias e edema articular, principalmente em crianças). Outros parefeitos incluem fraqueza, cefaleia, tontura, sonolência, insônia, agitação, depressão, alucinações, distúrbios visuais, psicoses, convulsões, reações alérgicas cutâneas, fotossensibilização, alterações hematológicas, alteração das provas das funções hepática e renal, hipotensão, taquicardia, hiperglicemia, cristalúria e hematúria.

Interações. Todas as quinolonas formam complexos com cátions multivalentes que impedem a absorção oral com antiácidos, sucralfato, ferro e zinco, que não devem ser administrados simultaneamente, recomendando-se intervalo de 2 horas. O uso concomitante com a teofilina pode prolongar a meia-vida deste último fármaco, elevar seus níveis séricos e aumentar o risco de reações adversas. Recomenda-se monitorar cuidadosamente os níveis séricos da teofilina e ajustar sua dose, se necessário.

Gestação e lactação. As quinolonas produzem artropatias, por danos nas cartilagens, em animais de experimentação, e há relatos em humanos dessa ocorrência. Por isso não se aconselha seu uso durante a gestação. Não existem dados quanto ao uso na amamentação, mas a ofloxacina e a pefloxacina foram detectadas no leite materno.

Ofloxacina (O)

Nomes comerciais. Flogirax®, Floxtat®, Floxtar® e Ofloxan®.

Apresentações. Cpr com 200 e 400 mg. Fr-amp com 200 e 400 mg.

Mecanismo de ação. Bactericida, com ação intracelular, inibindo a síntese das proteínas.

Espectro. Ativa, *in vitro,* contra o *Mycobacterium tuberculosis,* em concentrações menores do que 1,3 µg/mL; contra micobactérias do Complexo *Avium-intracelullare* (MAC), em concentrações plasmáticas entre 10-100 µg/mL; e contra os *Mycobacterium fortuitum* e *Mycobacterium kansasii,* em concentrações até 3 µg/mL.

Uso nas micobacterioses. A ofloxacina faz parte do esquema para TBMR ainda em uso no País, com a amicacina, terizidona, pirazinamida e etambutol, e compõe esquemas com múltiplos fármacos no tratamento de micobacterioses atípicas. É usada ainda em substituição à etionamida no esquema SEEtZ (estreptomicina, etambutol, etionamida e pirazinamida), nos pacientes com intolerância digestiva a este fármaco, e no esquema SOE, em associação à estreptomicina e ao etambutol, nas hepatotoxicidade do RHZ e nos pacientes com doença hepática crônica prévia. Na nova proposta do PNCT/MS, a ofloxacina será substituída pela levofloxacina no esquema de tratamento de pacientes com multirresistência.

Contraindicação. Hipersensibilidade aos componentes da fórmula.

Posologia. No esquema para tratamento da TBMR, utilizar 400 mg/dia em pacientes com peso inferior a 50 kg, e 600-800 mg/dia em pacientes com peso igual ou superior a 50 kg, 2x/dia. Na substituição da etionamida no esquema SEEtZ ou no primotratamento alternativo (esquema SOE), administrar 15 mg/kg, 2x/dia.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção*: bem absorvida por VO.
- *Pico sérico*: de 2,3 e 10,7 µg/mL após 1-2 horas da administração oral de 200 e 600 mg, respectivamente.
- *Distribuição*: difunde-se amplamente por todos os tecidos e fluidos. Ultrapassa mal a barreira hematoencefálica, tendo concentração no líquido cefalorraquidiano de apenas 16-20% do nível sérico atingido com a mesma dose. A concentração no líquido de ascite é semelhante ao nível sérico.
- *Eliminação*: cerca de 90% é eliminada pelo rim sob forma inalterada e 5% sofre biotransformação hepática, sendo eliminada como metabólitos inativos.

Modo de administração. VO, preferencialmente 1 h antes ou 2 h após as refeições. Nas infusões EV, em SF, SG ou SGF, a concentração final da solução deve ser de 4 mg de ofloxacina por mL, e o tempo de infusão deve ser de 60 min.

Ajuste para função hepática e renal. Pode ser utilizada na IH. Administrar 50% da

dose em pacientes com DCE entre 10-50 mL/min e 25% da dose quando a DCE for inferior a 10 mL/min.

Efeitos adversos. Os mais comuns são náuseas, vômitos, flatulência, dispepsia, dor abdominal e artralgias. Outros: fraqueza, cefaleia, tontura, sonolência, insônia, agitação, depressão, alucinações, distúrbios visuais, psicoses, convulsões, reações alérgicas cutâneas, fotossensibilização, alterações hematológicas, alteração das provas das funções hepática e renal, hipotensão, taquicardia, hiperglicemia, cristalúria e hematúria.

Interações. A presença de alimentos no trato gastrintestinal e a administração concomitante de antiácidos, sais de zinco, cálcio, sucralfato e ferro diminuem a absorção do fármaco. A administração concomitante de AINE pode potencializar os efeitos estimulantes do SNC. A exemplo das outras quinolonas, o uso concomitante de teofilina pode aumentar o nível sérico desta, sendo necessário monitoramento de seu nível sérico.

Gestação e lactação. As fluoroquinolonas não devem ser utilizadas durante a gestação e a lactação (o fármaco tem sido detectado no leite humano).

Pirazinamida (Z)

Nome comercial. Não é comercializada, estando disponível somente nas unidades sanitárias dos serviços de saúde pública.

Apresentações. Cpr de 500 mg; suspensão com 150 mg/mL. Na formulação quatro em um, cpr com 400 mg de pirazinamida.

Mecanismo de ação. Ação bactericida predominantemente nos bacilos intracelulares que se encontram em meio ácido no interior dos macrófagos, o que assegura ao fármaco importante ação esterilizante tecidual.

Espectro. É ativa contra o *Mycobacterium tuberculosis*. A maioria dos bacilos intracelulares é inibida e morta pelo fármaco na concentração de 12,5 μg/mL. Resistência desenvolve-se rapidamente se a pirazinamida é prescrita isoladamente.

Uso nas micobacterioses. Na nova proposta do PNCT/MS, a pirazinamida será usada nos dois primeiros meses (fase intensiva) do tratamento da tuberculose, com rifampicina, isoniazida e etambutol (esquemas RHZE e RHZE prolongado) e durante seis meses no esquema para multirresistência, com estreptomicina, levofloxacina, terizidona e etambutol (esquema SLTEZ), e continuará sendo usada nos esquemas RHZ e RHZ prolongado, em crianças com menos de 10 anos, com rifampicina e isoniazida. Além disso, nos esquemas de retratamento ainda em uso no País, a pirazinamida é utilizada no esquema SEEtZ (esquema III), com estreptomicina, etambutol e etionamida, e no esquema para TBMR, com amicacina, ofloxacina, terizidona e etambutol.

Contraindicações. IH grave e crise de gota.

Posologia. Dose única diária de 15-30 mg/kg, com máximo de 2 g, para adultos e crianças. Podem-se usar as doses expressas na Tabela 34.1.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção*: bem absorvida no trato gastrintestinal.
- *Pico sérico*: de 9 a 12 μg/mL, 2 horas após a administração 500 mg.
- *Distribuição*: distribui-se amplamente por todos os tecidos e fluidos, inclusive no líquido cerebrospinal.
- *Eliminação*: é metabolizada no fígado, e seus metabólitos são excretados por filtração glomerular. Inibe a excreção de uratos, produzindo hiperuricemia.

Modo de administração. VO.

Ajuste para função hepática e renal. Uso contraindicado na IH grave. Administrar 25-30 mg/kg/dose, 3x/semana, em pacientes com DCE < 30 mL/min ou em hemodiálise.

Efeitos adversos. Hepatotoxicidade é o mais grave efeito adverso da pirazinamida, podendo evoluir para necrose hepática maciça e óbito por encefalopatia portossistêmica. Esse efeito adverso tornou-se menos frequente quando se passou a usar o fármaco nas doses atuais de 15-30 mg/kg/dia (antes utilizavam-se doses tão altas como 50 mg/kg/dia). Por ser fármaco potencialmente hepatotóxico, a pirazinamida, sempre que possível, não deve ser prescrita para pacientes com qualquer grau de disfunção hepática, mas não é contraindicada em alcoolistas sem lesão hepática. Pode produzir artralgias, com ou sem artrite, às vezes com episódios de gota. Outras reações incluem anorexia, náuseas, vômitos, disúria, febre e erupções cutâneas.
Interações. Pode aumentar a hiperuricemia causada pelo etambutol.
Gestação e lactação. Embora não existam dados conclusivos, a maioria dos órgãos internacionais não contraindica sua utilização na gestação e na lactação.

Rifabutina

Nome comercial. Mycobutin®.
Apresentação. Cpr de 150 mg.
Mecanismo de ação. É bactericida, por inibição da RNA polimerase.
Espectro. É um derivado da rifamicina, ativo contra o *Mycobacterium tuberculosis*, inclusive a cepas resistentes à rifampicina, e contra outras micobactérias atípicas, incluindo o *Mycobacterium avium*. Inibe o crescimento das micobactérias atípicas a uma concentração de 0,25-1,0 μg/mL e de muitas cepas do *Mycobacterium tuberculosis* a concentrações $\leq$ 0,125 μg/mL.
Uso nas micobacterioses. A rifabutina pode ser uma alternativa eficaz no tratamento da tuberculose de pacientes coinfectados pelo HIV em uso de antirretrovirais incompatíveis com a rifampicina, por ter um menor efeito indutor do sistema P450 do fígado. No entanto, essa decisão baseia-se em um número reduzido de estudos clínicos controlados, limitados a formas exclusivamente pulmonares. Além disso, a rifabutina é utilizada na composição de esquemas para tratamento das micobactérias atípicas, em combinação com a claritromicina e o etambutol, e na prevenção da doença pelo *Mycobacterium avium complex* em doentes infectados pelo HIV.
Contraindicação. Hipersensibilidade aos componentes da fórmula.
Posologia. Dose diária de 300 mg.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção*: bem absorvida por VO.
- *Pico sérico*: de 0,4 μg/mL, após 2-3 h da administração oral de 300 mg do fármaco.
- *Distribuição*: atinge concentrações mais altas nos tecidos do que no plasma. Pode produzir uma coloração alaranjada na urina, na saliva, na lágrima, no suor e em outros fluidos.
- *Eliminação*: é eliminada na bile e urina.

Modo de administração. VO, com ou sem alimentos.
Ajuste para função hepática e renal. Usar com cautela em pacientes com disfunção hepática. Não necessita de ajuste na IR.
Efeitos adversos. Os principais são erupções cutâneas, intolerância gastrintestinal, principalmente náuseas e vômitos, e neutropenia, com ou sem trombocitopenia. Outros: artralgias, uveíte, miosites, dor torácica, hepatotoxicidade e síndrome *flu-like*.
Interações. As rifamicinas, especialmente a rifampicina, induzem o sistema P450 do fígado acelerando o metabolismo de alguns fármacos, entre eles os inibidores da protease e os inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa, determi-

nando concentrações séricas mais baixas e níveis subterapêuticos desses antirretrovirais. Por outro lado, por retardarem o metabolismo das rifamicinas, esses antiretrovirais podem provocar a elevação dos níveis séricos da rifampicina e da rifabutina, com risco de toxicidade destes últimos. Por isso, a utilização conjunta desses fármacos está condicionada ao ajuste posológico tanto da rifabutina como dos antiretrovirais.

Gestação e lactação. Não há dados suficientes que permitam recomendar seu uso durante a gestação e a lactação.

Rifampicina (R)

Nomes comerciais. Rifacin®, Rifaldin®, Rimactan® e Rifan®. Encontra-se disponível nas unidades sanitárias dos serviços de saúde pública.

Apresentações. Cpr com 300 mg; susp com 100 mg/mL. Cpr com 150 e 300 mg do fármaco e 100 e 200 mg de isoniazida, respectivamente. Na formulação quatro em um, cpr com 150 mg de rifampicina.

Mecanismo de ação. Impede a síntese do RNA das micobactérias, com ação bactericida sobre os bacilos intra e extracelulares. Dada sua velocidade de ação, atua também sobre os bacilos de crescimento intermitente, conferindo-lhe ação esterilizante tecidual.

Espectro. Inibe o crescimento do *Mycobacterium tuberculosis in vitro,* na concentração de 0,005-0,2 μg/mL; do *Mycobacterium kansasii*, entre 0,25-1 μg/mL; do *Mycobacterium scrofulaceum, Mycobacterium intracellulare* e do *Mycobacterium avium,* nas concentrações de 4 μg/mL, existindo cepas destas três últimas bactérias resistentes a 16 μg/mL.

Uso nas micobacterioses. Nos esquemas RHZ e RHZE, de seis ou nove meses (prolongados), no primeiro caso associada a isoniazida e pirazinamida e, no segundo, com isoniazida, pirazinamida e etambutol em comprimido único.

Contraindicação. Não deve ser usada com alguns antirretrovirais.

Posologia. Dose diária de 10 mg/kg, com máximo de 600 mg, em dose única diária. Podem-se usar as doses expressas na Tabela 34.1.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção*: bem absorvida por VO.
- *Pico sérico*: 2-4 h após ingestão oral de 600 mg, atinge picos plasmáticos de 7 μg/mL, sendo a maioria das bactérias sensíveis a 0,5 μg/mL.
- *Distribuição*: distribui-se em concentrações efetivas em muitos órgãos e fluidos, inclusive no líquido cerebrospinal. Pode produzir uma coloração alaranjada na urina, na saliva, na lágrima e no suor, bem como nas fezes e no escarro.
- *Eliminação*: é desacetilada no fígado. É eliminada pela bile e, após sucessivas passagens pelo ciclo êntero-hepático, é excretada pela urina (30%) e pelas fezes (65%).

Modo de administração. VO. É recomendado que a rifampicina seja ingerida 1 h antes ou 2 h após uma refeição. No entanto, no RS, desde a introdução desse fármaco, em 1977, no esquema RHE (rifampicina e isoniazida em cápsula única e etambutol por três meses, seguido de isoniazida e etambutol por mais três meses e de isoniazida isoladamente nos últimos seis meses) e a continuação de seu uso no esquema RHZ, a rifampicina tem sido usada após a principal refeição do dia, geralmente o almoço, e os resultados do tratamento com os dois esquemas são reconhecidamente satisfatórios.

Ajustes para as funções hepática e renal. Utilizar com cautela em pacientes com disfunção hepática. Não necessita de ajuste na IR.

Efeitos adversos. Os mais comuns são manifestações digestivas (epigastralgia, náuseas e vômitos, dor abdominal e diar-

reia) e dermatológicas (erupções urticariformes e prurido cutâneo). Podem ocorrer ainda eosinofilia, irritação faríngea e oral, febre, sonolência, cefaleia, tontura, ataxia, perda da concentração, dores nas extremidades, fadiga, leucopenia, anemia, trombocitopenia, hemólise, hematúria e IR aguda. A hepatotoxicidade, embora pouco frequente, é um efeito adverso importante, podendo levar à morte por IH, especialmente pacientes com hepatopatia prévia e aqueles que usam, concomitantemente, outros fármacos hepatotóxicos. Quando usada em doses diárias superiores a 1.200 mg, pode provocar uma síndrome semelhante à gripe, com febre, tremores e mialgias, às vezes associada a nefrite intersticial, necrose tubular aguda, trombocitopenia, anemia hemolítica e choque.

Interações. É um potente indutor das enzimas microssomiais hepáticas, diminuindo a meia-vida de vários fármacos, incluindo inibidores da protease e inibidores não nucleosídicos da transcriptase reversa, utilizados no tratamento do HIV, digoxina, betabloqueadores, clofibrato, verapamil, metadona, ciclosporina, corticosteroides, anticoagulantes orais, teofilina, barbitúricos, anticoncepcionais orais, fluconazol, halotano e sulfonilureias.

Gestação e lactação. Não é contraindicada na gestação e pode ser utilizada durante a lactação.

Terizidona (T)

Nome comercial. Terizidex®. Encontra-se disponível nas unidades sanitárias de referência para tratamento da tuberculose, dos serviços de saúde pública.

Apresentação. Cps gelatinosas com 250 mg.

Mecanismo de ação. A terizidona, que é um ester da D-cicloserina (constituída por duas moléculas de cicloserina), tem ação bacteriostática, inibindo o crescimento do *Mycobacterium tuberculosis, in vitro,* na concentração de 5-20 µg/mL, atuando na síntese da parede bacilar.

Espectro de ação. Ativa contra *Mycobacterium tuberculosis* e micobactérias de crescimento rápido.

Uso nas micobacterioses. A terizidona faz parte do esquema para TBMR ainda em uso no País, juntamente com a amicacina, ofloxacina, pirazinamida e etambutol, e também compõe esquemas com múltiplos fármacos no tratamento de micobacterioses atípicas. Na nova proposta do PNCT/MS, a terizidona constituirá o esquema de tratamento de pacientes com multirresistência, junto com a estreptomicina (ou amicacina), levofloxacina, pirazinamida e etambutol. É utilizada ainda no tratamento de infecções por micobactérias atípicas pós-cirurgias por vídeo, associada à claritromicina, ao etambutol e à amicacina.

Contraindicações. Hipersensibilidade aos componentes da fórmula e pacientes com menos de 14 anos. Em IR, esclerose cerebral, alcoolismo, transtornos psiquiátricos (sobretudo depressões e outros distúrbios psicóticos) e epilepsia, o fármaco somente deve ser usado sob criteriosa avaliação médica de risco e benefício.

Posologia. Administrar nas doses expressas na Tabela 34.2.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção*: é bem absorvida por VO.
- *Distribuição*: distribui-se bem para todos os tecidos e fluidos, inclusive no líquido cerebrospinal.
- Eliminação: sofre pouca metabolização hepática. Aproximadamente 60-70% do fármaco é excretado de forma inalterada na urina.

Modo de administração. VO, 3-4x/dia. Pode ser ingerido com alimentos.

Ajustes para as funções hepática e renal. Pode ser utilizada na IH. Administrar 250 mg/dia ou 500 mg/dose, 3x/semana, em pacientes com DCE < 30 mL/min ou em hemodiálise.

Efeitos Adversos. Os mais frequentes são cefaleia, tonturas, tremores, predisposição acentuada para espasmos, hiperreflexia, disartria, paresias, convulsões, excitabilidade, transtornos psiquiátricos (como depressões e psicoses com tendências ao suicídio), irritações gastrintestinais ocasionais (como náusea, dor de estômago, diarreias, flatulência e constipação) e distúrbios visuais, que cessam com a interrupção do tratamento.

Interações. O uso associado de terizidona e isoniazida pode predispor o paciente a espasmos (cãibras) e convulsões. O uso de bebidas alcoólicas durante o tratamento potencializa os efeitos indesejáveis da terizidona sobre o SNC.

Gestação e lactação. Como a terizidona, em animais de experimentação, atravessa a barreira placentária e é eliminada pelo leite materno, só deve ser utilizada por mulheres grávidas, ou mulheres que estiverem amamentando, sob criteriosa avaliação de risco e benefício.

OUTRAS FLUOROQUINOLONAS

Da mesma forma que a ofloxacina e a levofloxacina, as outras fluoroquinolonas, em especial a moxifloxacina, são ativas contra o *Mycobacterium tuberculosis*, por inibirem a ação da enzima DNA-girase, no interior dos macrófagos. Não apresentam reação cruzada com outros fármacos antituberculose, mas entre os diversos fármacos do grupo. Os efeitos colaterais das fluoroquinolonas incluem distúrbios gastrintestinais e neurológicos, artropatias e fotossensibilidade.

A moxifloxacina, a gatifloxacina e a levofloxacina apresentam os melhores resultados sobre o *Mycobacterium tuberculosis*. A moxifloxacina tem a maior atividade esterilizante, comparável à da isoniazida, sendo a quinolona de melhor atividade sobre as micobacterias atípicas (*Mycobacterium avium-intracelullare*, *Mycobacterium kansasii* e *Mycobacterium fortuitum*). Testes *in vitro* demonstraram ser a atividade da moxifloxacina semelhante à da gatifloxacina e que ambas são superiores à sparfloxacina, que, por sua vez, apresenta maior atividade que a ofloxacina. Esta mostrou-se igual ou superior à ciprofloxacina, que foi superior à lomefloxacina. O uso da sparfloxacina deve ser evitado pela elevada frequência de reações de fotossensibilidade.

Por existirem poucos estudos randomizados que indiquem vantagens de uso sobre os fármacos de 1ª linha, as fluoroquinolonas não devem ser utilizadas no primotratamento, a não ser em substituição a algum fármaco por ocasião da ocorrência de efeitos adversos. Devem ser reservadas para o tratamento da TBMR. A maioria das experiências clínicas se referem ao uso da ofloxacina e da ciprofloxacina, como no Brasil, em que se utiliza a ofloxacina na composição do esquema de tratamento da TBMR, embora esteja sendo estudada sua substituição pela levofloxacina, sabidamente mais eficaz.

OUTROS FÁRMACOS

Diversos outros fármacos já foram utilizados no tratamento da tuberculose no Brasil, mas hoje não estão disponíveis na rede pública, como o ácido paraminossalicílico (P), a tioacetazona (T), a capreomicina, a kanamicina e a clofazimina. O ácido paraminossalicílico foi utilizado no primotratamento da TB em associação com a estreptomicina e a isoniazida, no esquema SPH, desde os primórdios da quimioterapia da tuberculose, no início da década de 1950. Foi, posteriormente, substituído pela tiacetazona, no esquema STH, utilizado no Brasil até a introdução do atual esquema RHZ, em 1980. A capreomicina e a canamicina eram considerados fármacos de "2ª linha", usados em associação a ou-

tros, nas falências do primotratamento, especialmente nos casos passíveis de ressecção cirúrgica. A clofazimina fez parte do esquema de tratamento da TBMR até cerca de dois anos, mas foi substituída pela pirazinamida, ficando seu uso restrito ao tratamento da hanseníase.

A linesolida é um novo antimicrobiano disponível por via oral. Inibidor da síntese das proteínas, tem mostrado atividade *in vitro* sobre o *Mycobacterium tuberculosis*, tanto sensíveis como resistentes aos fármacos de 1ª linha e particularmente sobre micobacterias atípicas.

O metronidazol tem sido indicado como fármaco disponível para a formulação de esquemas especiais, como no tratamento da TBMR. Algumas experiências demonstram sua ação sobre bacilos da tuberculose em condições de anaerobiose, persistentes, no interior do cáseo, não tendo qualquer ação sobre os bacilos em crescimento ativo.

REFERÊNCIAS

Alangaden GJ, Lerber SA. The clinical use of fluoroquinolonas for the treatment of mycobacterial disease. Clin Infec Dis. 1997;25(5):1213-21.

Alcalá l, Ruiz-Serrano MJ, Turégano CP, Viedma DG, Díaz-Infantes M, Marin-Arriaza M, et al. In vitro activities of linezolid against clinical isolates of Mycobacterium tuberculosis that are susceptible or resistant to first-line antituberculous drugs. Antimicrob Agents Chemother. 2003;47(1):416-7.

American Thoracic Society, CDC, and Infectious Diseases Society of América. Treatment of tuberculosis, MMWR. 2003;52(RR11):1-77.

Blumberg HM, Burman WJ, Chaison RE, Daley CL, Etkind SC, Friedman P, et al. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of América: Treatment of tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med. 2003;167(4):603-62.

Brasil. Comitê Técnico-Científico de Assessoramento à Tuberculose. Plano Nacional de Controle da Tuberculose. Normas Técnicas, Estrutura e Operacionalização. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2000.

Brasil. Ministério da Saúde. Nota técnica: mudanças no tratamento da tuberculose no Brasil para adultos e adolescentes. Brasília, DF: Autor; 2009.

Dalcolmo MP, Fiuza de Melo FA, Afiune JB, Ide Neto J, Seiscento M, Gerhardt G. Esquemas alternativos para o tratamento da tuberculose multirresistente. Bol Pneumol Sanit. 1996;3(2):26-34.

Dalcolmo MP, Noronha de Andrade MK, Picon PD. Tuberculose multirresistente no Brasil: histórico e medidas de controle. Rev Saude Publica. 2007;41(Suppl 1):34-42.

Desai CR, Heera S, Patel A, Babrekar AB, Mahashur AA, Kamat SR. Role of metronidazole in improving response ang especific drug sensitivity in advanced pulmonary tuberculosis. J Assoc Physicians India. 1989;37(11):694-697.

Fiúza de Melo FA, Ide Neto J, Afiune JB. Metronidazol no tratamento e profilaxia da tuberculose: possibilidade de uso. Bol Pneumol Sanit. 1999;7(2):38-40.

Gangadharam PR, Candler ER. In vitro anti-mycobacterial activity of some new amino-glycoside antibiotics. Tubercle. 1977;58(1):35-38.

Gillespie SH, Billingto O. Activity of moxifloxacin against mycobacteria. J Antimicrob Chemother. 1999;44(3):393-5.

Girling DJ. Adverse effects of antituberculosis drugs. Drugs. 1982;23(1-2):56-74.

Girling DJ. The role of pyrazinamide in primary chemotherapy of pulmonary tuberculosis. Tubercle. 1984;65(1):1-4.

Good Jr JT, Iseman MD, Davidson PT, Lakshminarayan S, Sahn SA. Tuberculosis in association with pregnancy. Am J Obstet Gynec. 1981;140(5):492-8.

Hong Kong Chest Service/British Medical Research Council. Controlled Trial of 2, 4 and 6 Months of Pyrazinamide in 6-Month, Three-Times-Weekly Regimens fo Smear-positive Pulmonary Tuberculosis, Including an Assessement of a Combined Preparation of Isionazid, Rifampin and Pyrazinamide. Am Rev Respir Dis. 1991;143(4 Pt 1):700-6.

Hopper CD. New uses for new and old quinolones and the challenge of resistence. Clin Infect Dis. 2000;30(2):243-54.

Hu Y, Coates AR, Mitchison DA. Sterilizing activities of fluoroquinolones against rifampin-tolerant populations of Mycobacterium tuberculosis. Antimicrob Agents Chemother. 2003;47(2):653-7.

Lipsky BA, Backer CA. Fluoroquinolones toxicity profiles. A review focusing on newer agents. Clin Infect Dis. 1999;28(2):352-64.

Mitchison DA. The action of antituberculosis drugs in short-course chemotherapy. Tubercle. 1985;66(3):219-25.

Narita M, Ashkin D, Hollender ES, et al. Paradoxical worsening of tuberculosis following antiretroviral therapy in patients with SIDA. Am J Respir Crit Care Med. 1998;158(1):157-61.

Paramasivan CN, Kubendiram G, Hebert D. Action of metronidazole in combination with isoniazid & rifampicin on persisting organisms in experimental murine tuberculosis. Indian J Med Res. 1998;108:115-9.

Perriëns JH, St-Louis ME, Mukadi YB, et al. Pulmonary tuberculosis in hiv-infected patients in Zaire. A controlled trial of treatment for either 6 or 12 months. N Engl J Med. 1995;332(12):779-84.

Petri Jr W. Sulfonamides, trimethoprim-sulfamethoxazole, quinolones, and agents for urinary tract infections. In: Hardman JG, Limbird LE. Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 11th ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 1171-88.

Petri Jr WA. Drugs used in the chemotherapy of tuberculosis, mycobacterium avium complex disease, and leprosy. In: Hardman JG, Limbird LE. Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 11th ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 1273-94.

Petworowska AM, Sianozecka E, Szufladowicz R. Ethionamide treatment and pregnancy. Polish Med J. 1966;5(5):1152-8.

Picon PD, Bassanesi SL, Picon MIX, Rizzon CFC, Freitas TM, Dias CF, et al. Utilidade do teste de sensibilidade do mycobacterium tuberculosis aos tuberculostáticos. J Pneumol. 2000;26(3):S20.

Picon PD, Della Giustina ML, Rizzon CFC, Bassanesi SL, zanardo AP, Michalczuk MT, et al. Resultado do tratamento da tuberculose com estreptomicina, isoniazida e etambutol (esquema SHM). J Pneumol. 2002;28(4):187-92.

Picon PD, Jarczewski CA, Unis G, Espina CAA, Caramori MLA, Bassanesi SL, Rizzon CFC, et al. Hepatotoxicidade da Rifampicina, Isoniazida e Pirazinamida (RHZ) em Pacientes sob Tratamento Ambulatorial para Tuberculose. J Pneumol. 2004;30(3):S168.

Picon PD, Rizzon CFC, Ott WP, editors. Tratamento Quimioterápico da Tuberculose. In: Picon PD, Rizzon CFC, Ott WP. Tuberculose: epidemiologia, diagnóstico e tratamento em clínica e saúde pública. Rio de Janeiro: MEDSI; 1993. p. 491-587.

Prevention and treatment of tuberculosis among patients infected with human immunodeficiency virus: principles of therapy and revised recommendations. MMMR Morb Mortal Whly Rep. 1998;47(RR-20):1-58.

Pulido F Pena J-M, Rubio R, Moreno S, González J, Guijarro C, et al. Relapse of tuberculosis after treatment in human immunodeficiency virus-infected patients. Arch Intern Med. 1997;157(2):227-32.

Rio Grande do Sul. Secretaria Estadual da Saúde. Coordenação de Pneumologia Sanitária. Tuberculose: normas técnicas e operacionais. Porto Alegre: Autor; 2001.

Schafer G, Zervoudakis IA, Fuchs FF, David S. Pregnancy and pulmonary tuberculosis. Obstet Gynecol. 1975;46(6):706-15.

Small PM, Schecter GF, Goodman PC, Sande MA, Chaisson RE, Hopewell PC. Treatment of tuberculosis in patients with advanced human immunodeficiency virus infection. N Engl J Med. 1991;324(5):289-94.

Snider J, Graczyk EB, Rogowski J. Supervised Six-months treatment of newly diagnosed pulmonary tuberculosis using isoniazid, rifampin, and pyrazinamide with and without streptomycin. Am Rev Respir Dis. 1984;130(6):1091-4.

Snider Jr DE, Layde PM, Johnson MW, Lyle MA. Treatment of Tuberculosis During Pregnancy. Am Rev Respir Dis. 1980;122(1):65-79.

Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. II Consenso Brasileiro de Tuberculose/II Diretrizes Brasileiras para Tuberculose 2004. Tratamento da Tuberculose. J Pneumol. 30(1)2004;S24-S37.

Steen JS, Staiton-Ellis DM. Rifampicin in pregnancy. Lancet. 1977;2(8038):604-5.

Wallace Jr RJ, Brown-Elliot BA, Ward CJ, Crist CJ, Mann LB, Wilson RW. Activities of linezolid against rapidly growing mycobactetia. Antimicrob Agents Chemother. 2001;45(3):764-7.

Warkany J. Antituberculosis drugs. Teratology. 1975;20(1):133-8.

Wayne LG, Sramek HA. Metronidazole is bactericidal to dormant cells of Mycobacterium tuberculosis. Antimicrob Agents Chemother. 1994;38(9):2054-2058.

Yew WW, Chan CK, Leung CC, Chau CH, Tam CM, Wong PC, et al. Comparative roles of levofloxacin and ofloxacin in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Chest. 2003;124(4):1476-81.

35 ANTIVIRAIS

Eduardo Sprinz
Patrícia R. Pereira
Marcelo W. Jeffman

Os antivirais apresentam particularidades em relação a outros antimicrobianos: os vírus se reproduzem intracelularmente e, com frequência, empregam enzimas, macromoléculas e organelas do hospedeiro no seu ciclo reprodutivo. Isso faz com que as drogas antivirais tenham de distinguir, de uma forma muito precisa, processos virais e processos do hospedeiro, a fim de evitar toxicidade celular. Além disso, os testes de sensibilidade viral aos medicamentos ainda estão restritos a laboratórios de pesquisa, não tendo aplicabilidade na prática clínica.

Aciclovir

Genérico. Aciclovir.
Apresentações. Fr-amp com 250 mg; creme com 10 g.
Farmácia popular. Aciclovir.
Apresentação. Cpr de 200 mg.
Nomes comerciais. Acibio®, Aciclofar®, Aciclor®, Aciclovan®, Aciveral®, Acivirax®, Anclomax®, Aviral®, Exavir®, Herpesil®, Hervirax®, Uni vir®, Virotin®, Zovirax®.
Apresentações. Cpr de 200 e 400 mg; fr-amp com 250 mg; creme com 10 g; pomada oftálmica a 3% (4,5 g); pomada dermatológica com 5 g ou 10 g.
Espectro. Ativo contra a maior parte da família *Herpesviridae*; indicado, principalmente, para vírus herpes simples 1 e 2 e varicela-zóster.
Usos. Infecções herpéticas, herpes-zóster e varicela. Profilaxia de infecções por herpes e por citomegalovírus (CMV) em pacientes transplantados.
Contraindicação. Hipersensibilidade aos componentes da fórmula.

Posologia

Infecções por herpes simples

- *Herpes simples genital primário:* 400 mg, VO, de 8/8 horas, ou 200 mg, VO, 5x/dia, por 7-10 dias.
- *Herpes genital recorrente:* 400 mg, VO, de 8/8 horas; 200 mg, VO, 5x/dia, por 5 dias; ou ainda 800 mg, VO, 3x/dia, por 2 dias.
- *Herpes simples mucocutâneo em imunocompetentes:* 400 mg, 5x/dia, por 5 dias.
- *Herpes simples mucocutâneo em imunocomprometidos:* 5 mg/kg/dose, EV, de 8/8 horas, ou 200-400 mg, VO, 5x/dia, até inatividade das lesões.
- *Supressão de recorrência* (indicado para mais de 5 episódios/ano): 200-400 mg, 2x/dia, por, pelo menos, 6 meses.
- *Encefalite herpética:* 10-15 mg/kg, EV, de 8/8 horas, por 14-21 dias (o tratamento deve ser iniciado o mais cedo possível).
- *Infecções por varicela-zóster, herpes-zóster no hospedeiro normal ou casos leves*

em imunocomprometidos: 800-1.000 mg, VO, 5x/dia, por 7 dias (iniciar até 3 dias após o aparecimento).

- *Herpes-zóster grave em imunocomprometidos:* 10-12 mg/kg, de 8/8 horas, por 7-14 dias (em idosos, administrar a menor dose).
- *Varicela em imunocomprometidos:* 10-12 mg/kg, EV, de 8/8 horas, por 7 dias.
- *Varicela em gestantes:* 800 mg, VO, 5x/dia, por 7 dias.
- *Pneumonia por varicela:* 10-12 mg/kg, EV, de 8/8 horas. Profilaxia de citomegalovirose em transplantados.
- *Transplante de medula:* para aqueles com sorologia positiva para CMV e herpes, 500 mg/m^2, 10 mg/kg, de 8-8 horas, durante 1 mês após o transplante.
- *Transplante renal:* 800 mg, VO, de 6/6 horas, por 3 meses.

Modo de administração. VO; pode ser administrado com ou sem alimentos. A formulação parenteral é para ser administrada exclusivamente em infusão EV. Reconstituir o pó liofilizado com 10 mL de água destilada e diluir a solução inicial com soros fisiológico, glicosado, glicofisiológico ou Ringer com lactato de sódio, observando uma concentração final de 2,5-7 mg/mL. Para pacientes com restrição hídrica, pode-se utilizar uma concentração máxima de 10 mg/mL.

Estabilidade. A solução reconstituída é estável por 12 horas em temperatura ambiente, e as soluções diluídas são estáveis por até 24 horas em temperatura ambiente.

Incompatibilidades. Água bacteriostática, derivados de sangue e de outras soluções proteicas e coloidais, diltiazem, dobutamina, dopamina, idarrubicina, meperidina, morfina.

Ajuste para função hepática e renal. Não é necessário ajuste na insuficiência hepática (IH). Na insuficiência renal (IR), ajustar conforme a seguir:

Utilização VO: ajustar a dose ou o intervalo			
DCE (mL/min)	10-25	< 10	
Dose (%)	50	30	
Intervalo (h)	8	12	
Utilização EV			
DCE (mL/min)	25-50	10-25	< 10
Dose (%)	12	24	24
Intervalo (h)	100	100	50

Reposição na diálise. Administrar dose após a hemodiálise. Na diálise peritoneal ambulatorial contínua (CAPD), usar 3,5 mg/kg, de 24/24 horas.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção oral:* 15-30%.
- *Pico plasmático:* 1,5-2 h após ingestão oral.
- *Biodisponibilidade oral:* 10-20%.
- *Biotransformação*: metabolismo viral e celular.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: 9-33%.
- *Meia-vida*: 3 h em adultos; 2-3 h em crianças.
- *Eliminação*: urina (62-90% como droga inalterada e metabólitos).

Efeitos adversos. Sensação de queimação (uso tópico), flebite, exantema, diaforese, hematúria, hipotensão, cefaleia, náuseas e vômitos. Com a administração de doses elevadas e endovenosas: encefalopatia, letargia, obnubilação, tremores, confusão, alucinações, delírio, síndrome extrapiramidal, convulsões ou coma (associados à IR e a níveis séricos elevados, revertidos com a suspensão da droga). Disfunção renal, que é dose-dependente. Infusão EV rápida pode ocasionar IR aguda.

Interações. Aumenta o efeito da meperidina e do metotrexato; a probenecida aumenta a toxicidade do aciclovir.

Gestação e lactação. Categoria de risco B na gestação. Deve ser utilizado com cautela na lactação.

Comentários

- Atinge níveis no líquido cerebrospinal equivalentes a 50% do nível sérico.

Adefovir

Nome comercial. Hepsera®.
Apresentação. Cpr de 10 mg.
Espectro. Inibe a polimerase viral do vírus da hepatite B (HBV) e transcriptase reversa do HIV.
Usos. No tratamento da hepatite B crônica, com replicação viral ativa e alteração de transaminases ou evidência histológica comprovada por, pelo menos, até seis meses após o surgimento do anti-HBe (indivíduos-HBe negativos pré-tratamento, devem ter a terapia mantida por pelo menos um ano, embora sua duração ideal não esteja definida).
Contraindicação. Hipersensibilidade aos componentes da fórmula.
Posologia. Administrar 10 mg/dia.
Modo de administração. VO, com ou sem alimentos.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Pico plasmático:* 1,75 h.
- *Biodisponibilidade:* 59%.
- *Biotransformação*: rapidamente convertido em adefovir (metabólito ativo) no intestino.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: ≤ 4%.
- *Meia-vida*: 7,5 h; prolongada na IR.
- *Eliminação*: urina (45% como metabólitos ativos em 24 h).

Ajuste para função hepática e renal. Não requer ajuste na IH.

DCE (mL/min)	20-50	10-19	< 10
Dose (mg)	10	10	10
Intervalo (h)	48	72	1x/semana

Reposição na diálise. 10 mg, 1x/semana, após a diálise.

Efeitos adversos. Náuseas, vômitos e diarreia são as reações mais comuns. Tomar a medicação com a refeição pode minimizá-las. Podem acontecer, também, perda de apetite, flatulência e cefaleia. Risco de toxicidade hepática, principalmente em mulheres obesas e com tempo prolongado de uso. Tem potencial nefrotóxico, sobretudo em indivíduos com perda prévia de função renal e uso contínuo da droga; risco de desenvolvimento da síndrome de Fanconi.
Interações. Aumento da toxicidade renal com aminoglicosídeos, vancomicina, anti-inflamatórios não esteroidais e imunossupressores (tacrolimus e ciclosporina).
Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação. Em doses usuais, não teve teratogenicidade em ratas, mas, em doses maiores, ocorreu embriotoxicidade. Não há dados sobre a secreção no leite materno, mas a amamentação é desencorajada durante o uso da medicação.

Comentários

- Exacerbações potencialmente graves da hepatite B foram observadas com a suspensão de terapia. Os pacientes devem ser monitorados, caso a medicação seja interrompida.
- Tem, pelo menos, igual atividade contra HBV resistentes à lamivudina.

Amantadina

Nome comercial. Mantidan®.
Apresentação. Cpr de 100 mg.
Espectro. Atua especificamente contra o vírus influenza A.
Usos. Infecções pelo vírus influenza, nas primeiras 48 horas da doença.
Contraindicação. Hipersensibilidade aos componentes da fórmula.
Posologia. Administrar 100 mg, de 12/12 horas, ou 200 mg, de 24/24 horas, iniciada no máximo até 48 horas após os sin-

tomas, por 3-5 dias, ou 1-2 dias após o desaparecimento dos sintomas.

Modo de administração. VO; sem informação em relação à alimentação.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção:* é bem absorvida a partir do trato gastrintestinal (TGI).
- *Biodisponibilidade:* 86-90%.
- *Biotransformação*: é identificada pequenas quantidades de um metabólito acetilado.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: ~67% com função renal normal; ~59% na hemodiálise.
- *Meia-vida*: 9-31 h; 7-10 dias na doença renal terminal.
- *Eliminação*: urina (80-90% como droga inalterada).

Ajuste para função hepática e renal. Sem informação para IH. Na IR, ajustar conforme a seguir:

DCE (mL/min)	30-50	15-29	< 15
Dose no primeiro dia (mg)	200	100	200
Dose nos demais dias (mg/h)	100/24	100/48	200/semana

Reposição na diálise. Não necessita (mesma dosagem: < 15 mL/min).

Efeitos adversos. Na superdosagem, observa-se boca seca, midríase, psicose tóxica, retenção urinária, nervosismo, sensação de vazio na cabeça, dificuldade de concentração, insônia, náuseas e anorexia. Com o uso prolongado, pode haver edema periférico, hipotensão ortostática e, raramente, insuficiência cardíaca, perda de visão e retenção urinária. Podem ocorrer alterações psiquiátricas em pacientes com Parkinson e exacerbações psicóticas em pacientes com esquizofrenia.

Interações. Anticolinérgicos: alucinações, confusão mental, pesadelos; diurético (triantereno + hidroclorotiazida); toxicidade no sistema nervoso central (SNC); anti-histamínicos: aumentam a toxicidade no SNC.

Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação. Não recomendado na lactação.

Comentários

- Diminuir a dose em idosos, 1,4 mg/kg ao dia.
- Apesar de diminuir o limiar de convulsões, é utilizada para tratar convulsões refratárias em crianças.

Entecavir

Nome comercial. Baraclude®.

Apresentações. Cpr de 0,5 e 1 mg.

Espectro. Vírus da hepatite B.

Usos. Tratamento da hepatite B crônica em indivíduos maiores de 16 anos, com viremia persistente e transaminases elevadas ou com atividade histológica comprovada.

Contraindicação. Hipersensibilidade aos componentes da fórmula.

Posologia. Em indivíduos sem tratamento prévio (exceto interferon), a dose é de 0,5 mg, 1x/dia. Em caso de exposição prévia ou de mutação de resistência à lamivudina, a dose é 1 mg, 1x/dia. O tempo de duração ideal do tratamento ainda não está estabelecido, mas deve ser de, pelo menos, um ano.

Modo de administração. VO. A medicação deve ser ingerida com estômago vazio, duas horas antes ou depois das refeições, para que seja melhor absorvida.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Pico plasmático:* 0,5-1,5 h.
- *Biotransformação*: mínimo metabolismo hepático.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: 13%.
- *Meia-vida*: 5-6 dias.
- *Eliminação*: urina (60-70% como droga inalterada).

Ajuste para função hepática e renal. Não é necessário ajuste na IH. Ajustar a dose ou o intervalo na IR:

DCE (mL/min)	30-49	10-29	< 10
Dose (%)	50	30	10
Intervalo (dias)	2	3	5

Reposição na diálise. Dez por cento da dose após a diálise.
Efeitos adversos. Geralmente é bem tolerado. Cefaleia, vertigem, fadiga, náuseas, vômitos, diarreia, dispepsia, tontura, sonolência, insônia e alterações nas transaminases podem ocorrer. Pode ocorrer reação de hipersensibilidade; nesse caso, o medicamento deve ser interrompido.
Interações. Ainda sem interações medicamentosas clinicamente relevantes.
Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação, mas existe teratogenicidade em animais. O entecavir foi excretado no leite em animais de laboratório; não há estudo em humanos, e a amamentação deve ser evitada durante o uso da medicação.

Comentários

- Casos de acidose lática e esteatose foram relatados, alguns fatais. A acidose lática deve ser monitorada.
- Exacerbações graves da hepatite B podem ocorrer se o medicamento for suspenso abruptamente.
- Não evita a transmissão sexual ou parenteral do HBV, e, durante o uso da medicação, os indivíduos não devem cessar as medidas de prevenção.
- É a mais potente das drogas anti-HBV disponíveis atualmente; sua potência é diminuída para HBV resistente à lamivudina, necessitando de uma dose maior nessa situação.

Fanciclovir

Nomes comerciais. Fanclomax®, Penvir®.
Apresentações. Cpr com 125, 250 e 500 mg; pomada/tubo com 5 g.
Espectro. Vírus herpes simples e da varicela-zóster.
Usos. Herpes-zóster e herpes simples mucocutâneo.
Contraindicação. Hipersensibilidade aos componentes da fórmula.

Posologia

- *Herpes simples, primeiro episódio:* 250 mg, VO, de 8/8 horas, por 5-7 dias.
- *Herpes simples recorrente*: 125 mg, 2x/dia, por 5 dias o tratamento deve ser iniciado em até 6 horas após os sintomas).
- *Herpes simples, terapia supressiva*: 250 mg, 2x/dia, por um ano.
- *Herpes simples na síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS)*: 500 mg, 2x/dia, por 7 dias.
- *Herpes-zóster:* 500 mg, de 8/8 horas, por 7 dias (deve ser administrado nas primeiras 72 horas).

Modo de administração. VO, com ou sem alimentos.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Pico plasmático:* 0,9 h.
- *Biodisponibilidade:* 69-85%.
- *Biotransformação*: rapidamente desacetilado e oxidado a penciclovir.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: ≤ 20%.
- *Meia-vida*: penciclovir: 2-3 h; prolongada na IR.
- *Eliminação*: urina (94% como penciclovir).

Ajuste para função hepática e renal. Sem informação na IH. Na IR, ajustar conforme a seguir:

Herpes-zóster

DCE (mL/min)	40-59	20-39	< 20
Dose (mg)	500	500	250
Intervalo (h)	12	24	12

Herpes simples genital recorrente episódico		
DCE (mL/min)	< 40	
Dose (mg)	125 mg	
Intervalo (h)	a cada 12 horas	
Herpes simples genital tratamento supressivo		
DCE (mL/min)	20-39	< 20
Dose (mg)	125 mg	125 mg
Intervalo (h)	a cada 12 horas	a cada 24 horas
Herpes simples em indivíduos com AIDS		
DCE (mL/min)	20-39	< 20
Dose (mg)	500 mg	250 mg
Intervalo (h)	a cada 24 horas	a cada 24 horas

Reposição na diálise

- *Herpes-zóster*: 250 mg, após cada sessão.
- *Herpes simples genital recorrente episódico ou tratamento supressivo:* 125 mg, após cada sessão.
- *Herpes simples em indivíduos com AIDS:* 250 mg, após cada sessão.

Efeitos adversos. Cefaleia, náuseas e diarreia.
Interações. Não foram relatadas interações significativas.
Gestação e lactação. Categoria de risco B na gestação. Não existem estudos que demonstrem ser seguro o uso na lactação.

Foscarnet

Nome comercial. Foscavir®.
Apresentação. Solução injetável (24 mg/mL) de 500 mL.
Espectro. Ativo contra toda a família dos herpes-vírus (CMV, vírus herpes simples tipos 1 e 2, vírus da varicela zóster, *Herpesvírus* 6 e 8 e vírus Epstein-Barr – EBV). Apresenta atividade também contra o HIV.
Usos. Sua toxicidade e apresentação apenas por via EV limitam o uso. Infecções por CMV (mesmo resistentes ao ganciclovir e ao cidofovir), herpes e varicela-zóster resistentes à terapêutica habitual ou em pacientes que fazem neutropenia grave com o uso de ganciclovir. Pode ser usado em associação com o ganciclovir em casos de CMV refratária e em infecções graves por EBV.
Contraindicação. DCE < 25 mL/min (0,4 mL/min/kg).
Posologia. Administrar 60 mg/kg/dose, EV, de 8/8 horas (infusão por 1 hora), por 14-21 dias (opção também para 90 mg/kg/dose, de 12/12 horas), seguido de dose de manutenção de 90-120 mg/kg, EV, de 24/24 horas (infusão por 2 horas). Para herpes simples resistente ao aciclovir: 40 mg/kg/dose, de 8/8 horas.
Modo de administração. Para administração EV direta, usar via central, sem diluir. A infusão EV pode ser feita em via periférica, após diluição em soros fisiológico ou glicosado, com concentração máxima de 12 mg/mL de foscarnet.
Estabilidade. A solução diluída em bolsa de PVC é estável por sete dias em temperatura ambiente ou sob refrigeração.
Incompatibilidades. Cálcio, magnésio, vancomicina, anfotericina B, solução de Ringer, aciclovir, ganciclovir, pentamidina, sulfametoxazol + trimetoprima. Preferencialmente, não misturar com outros medicamentos.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Biotransformação*: não sofre.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: 14-17%.
- *Meia-vida*: ~3 h.
- *Eliminação*: urina (70-90% como droga inalterada).

Ajuste para função hepática e renal. Sem informação na IH. Na IR, é importante salientar que o cálculo de ajuste da dose pela função renal deve ser realizado com a DCE estimada, dividida pelo peso do indivíduo, conforme especificado a seguir.

w Clcr < 0,4 mL/min/kg. Contraindicado.
w Clcr 0000,4-0,5 mL/min/kg.
  – Ataque. Herpes simples: 20-35 mg/kg, a cada 24 horas; demais indicações: 50 mg/kg, a cada 24 horas, divididos em 2-3 doses.
  – Manutenção na retinite por CMV: 50 mg/kg, a cada 48 horas.
w Clcr > 0,5-0,6 mL/min/kg.
  – Ataque. Herpes simples: 25 a 40 mg/kg, a cada 24 horas; demais indicações: 60 mg/kg, a cada 24 horas.
  – Manutenção na retinite por CMV: 60-80 mg/kg, a cada 48 horas.
w Clcr > 0 ,6-0,8 mL/min/kg.
  – Ataque. Herpes simples: 25-35 mg/kg, a cada 24 horas; demais indicações: 80 mg/kg, a cada 24 horas.
  – Manutenção na retinite por CMV: 80 mg/kg, a cada 48 horas.
w Clcr > 0,8-1,0 mL/min/kg.
  – Ataque. Herpes simples: 20-35 mg/kg, a cada 12 horas; demais indicações: 50 mg/kg, a cada 12 horas.
  – Manutenção na retinite por CMV: 50 mg/kg, a cada 24 horas.
w Clcr > 1,0-1,4 mL/min/kg.
  – Ataque. Herpes simples: 30-45 mg/kg, a cada 12 horas; demais indicações: 70 mg/kg, a cada 12 horas.
  – Manutenção na retinite por CMV: 70 mg/kg, a cada 24 horas.

Efeitos adversos. Nefrotoxicidade dose-dependente é fenômeno praticamente universal, hipo ou hipercalcemia, hipo ou hiperfosfatemia, hipomagnesemia, hipocalemia, diminuição do cálcio iônico (com cálcio total normal), com toxicidade neurológica (convulsões, neuropatia periférica) e cardíaca (arritmias), anemia, náuseas, diabete insípido nefrogênico e úlceras genitais (principalmente em indivíduos com pouca hidratação e que utilizam a dose sem diluição).
Interações. Pentamidina (EV) aumenta a nefrotoxicidade e a hipocalcemia, sendo potencialmente fatal; anfotericina B e aminoglicosídeos (nefrotoxicidade aumentada); uso associado a ciprofloxacino, e imipenem aumenta o risco de convulsão.
Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação. Contraindicado na lactação.

Comentários

- É a mais potente das drogas anti-herpes disponíveis. Entretanto, sua toxicidade limita o uso.
- Ação anti-HIV importante para o resgate terapêutico.
- Deve ser infundido de forma lenta. Geralmente, aplica-se gluconato de cálcio 10% (10 mL), antes de sua aplicação, para diminuir o risco de hipocalcemia grave.

Ganciclovir

Genérico. Ganciclovir sódico.
Apresentação. Fr-amp com 500 mg.
Nomes comerciais. Cymevene®, Ganvirax®.
Apresentações. Fr-amp com 500 mg; cpr com 250 mg; formulação para implante intraocular (não disponível no Brasil).
Espectro. *Herpesvirus* simples tipos 1 e 2, *Herpesvirus* 6, virus da varicela-zóster. É um potente inibidor do CMV.
Usos. Profilaxia e tratamento de infecções por CMV.
Contraindicação. Contagem absoluta de neutrófilos < 500/mm^3; plaquetas < 25.000/mm^3.
Posologia. *Qualquer infecção por CMV*: dose de ataque, 5-6 mg/kg, de 12/12 horas, por 14-21 dias, e dose de manutenção (especificamente para *retinite por CMV associada à AIDS*) com 5-6 mg/kg, 5-7 dias por semana, ou 10-12 mg/kg, 3x/semana, (ou 1 g, de 8/8 horas, na apresentação oral). Para retinite por CMV na AIDS em indivíduos com poucas opções terapêuticas, existe o implante intrao-

cular, que deve ser substituído a cada 6 meses, ou injeção intravítrea na dose de 400 μg, 2x/semana na indução e, após, manutenção 1x/semana. *Na profilaxia do CMV em transplantados de medula:* dose de 5 mg/kg, de 12/12 horas, por 7-14 dias. Ao detectar-se excreção viral, seguir com 5 mg/kg ao dia, por 100-120 dias (esquema preferido). Alternativamente, a droga pode ser administrada logo após a realização do transplante, na dose de 5 mg/kg ao dia, por 100-120 dias, o que diminui a ocorrência de citomegalovirose, mas não diminui a mortalidade); para *transplantes de órgãos sólidos, tratamento pré-emptivo* (aqueles com maior chance de desenvolverem doença ativa): dose usual para receptores com sorologia positiva para CMV e submetidos a tratamento com anticorpos antilinfócitos; *profilaxia após transplante renal e outros órgãos sólidos*: 1 g, VO, a cada 8 horas, por 3 meses.

Modo de administração. VO, com os alimentos. A formulação parenteral é para ser administrada exclusivamente por infusão EV. Reconstituir o pó liofilizado em 10 mL de água destilada e, após, diluir a solução inicial com os soros fisiológico, glicosado ou Ringer, com ou sem lactato de sódio. A concentração final deve ser de 5 mg/mL. Para pacientes com restrição hídrica, pode-se utilizar uma concentração máxima de 10 mg/mL. Infundir durante uma hora por meio de membrana filtrante, com poros com diâmetro de 0,22 a 5 μm. Esse filtro deve acompanhar o medicamento.

Estabilidade. A solução reconstituída é estável por 12 horas, em temperatura ambiente, e, após a diluição, a estabilidade é mantida por cinco dias, em temperatura ambiente ou sob refrigeração.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Biodisponibilidade:* 5% no jejum; 28-31% com uma refeição rica em lipídeos.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: 1-2%.
- *Meia-vida*: 1,7-5,8 h; 5-28 h na doença renal terminal.
- *Eliminação*: urina (80-90% como droga inalterada).

Ajuste para função hepática e renal. Sem informação na IH. Na IR, ajustar conforme a seguir:

DCE (mL/min)	50-69	25-49	10-24	< 10
Ataque (mg/kg) EV	2,5 de 12/12 h	2,5 de 24/24 h	1,25 de 24/24 h	1,25 vezes 3x/semana
Manutenção EV (mg/kg)	2,5 de 24/24 h	1,25 de 24/24 h	0,625 de 24/24 h	0,625 3x/semana
Manutenção VO (mg)	500 de 8/8 h	500 de 12/12 h	500 de 24/24 h	500 3x/semana

Reposição na diálise. Dose após hemodiálise (como se fosse DCE < 10 mL/min). Com hemodiálise contínua veno-venosa (HVVC), administrar 2,5 mg/kg/dia, a cada 24 horas.

Efeitos adversos. Leucopenia (principalmente neutropenia), anemia, trombocitopenia (na maioria dos casos reversível), exantema e *rash*, febre, náuseas, vômitos, eosinofilia e flebite; mais raramente, neurotoxicidade com cefaleia, mudanças de comportamento, psicose, convulsões e coma, alterações de provas de função hepática e azotemia.

Interações. Pode aumentar a toxicidade da didanosina (que, por sua vez, diminui a área abaixo da curva do ganciclovir). Potencializa a toxicidade medular de drogas como sulfas, zidovudina e quimioterápicos.

Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação. Não recomendado na lactação.

Comentários

- Tem potencial teratogênico, mutagênico e carcinogênico em modelos animais.

INTERFERONS

Interferon α-2A (IFN α-2A)

Nomes comerciais e apresentações. Alfainterferona 2A® (fr-amp com 3, 4.500 e 9 milhões de UI em 1 mL), Blauferon A® (fr-amp com 3, 4.500 e 9 milhões de UI em 1 mL), Roferon A® (seringas com 3, 4, 5 e 9 milhões de UI, em 0,5 mL).
Usos. Leucemia do tipo *hairy cell*, sarcoma de Kaposi relacionado à AIDS, em pacientes com mais de 18 anos. Hepatite C, genótipos 2 e 3.
Contraindicações. Hepatite autoimune; descompensação hepática (Child B ou C).

Posologia

- *Crianças com hemangiomatose pulmonar:* 1-3 milhões de U/m²/dia, 1x/dia.
- *Adultos com mais de 18 anos com leucemia* do tipo *hairy cell:* IM, SC.
- *Dose de indução*: 3 milhões de U/dia, por 16-24 semanas.
- *Dose de manutenção:* 3 milhões de U, 3x/semana (por até 20 semanas consecutivas).

Modo de administração. A apresentação parenteral é para uso SC ou IM.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Pico plasmático:* ~6-8 h.
- *Biodisponibilidade:* IM: 83%; SC: 90%.
- *Biotransformação*: primariamente renal. É filtrada no glomérulo e, durante a reabsorção tubular, sofre rápida degradação proteolítica.
- *Meia-vida*: EV: ~5 h.

Ajuste para função hepática e renal. Uso contraindicado na descompensação hepática. Usar com cautela em DCE menor que 50 mL/min.
Reposição na diálise. Não é dialisado.
Efeitos adversos. Pode haver, frequentemente, fadiga, febre, mialgias, cefaleia, calafrios, náuseas, anorexia, diarreia, artralgias, nervosismo, insônia, sonolência e depressão. Ainda podem ocorrer alopecia, leucopenia, trombocitopenia e granulocitopenia.
Interações. Pode exacerbar toxicidade por sobreposição no SNC, medular e cardíaca; pode aumentar toxicidade de inibidores da enzima conversora da angiotensina (principalmente granulocitopenia); diminui o metabolismo da zidovudina, de anticoagulantes orais e da teofilina.
Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação. Uso não recomendado na lactação.

Comentários

- A concentração do interferon α-2A é expressa em unidades internacionais (UI) – $2x10^8$ de UI corresponde a 1 mg de proteína interferon-α-2B-recombinante.
- A leucopenia começa a manifestar-se na segunda semana de tratamento e dificilmente piora após o primeiro mês.
- Especialmente indicado no tratamento da infecção pelo vírus C da hepatite, em associação com ribavirina.

Interferon α-2B (IFN α-2B)

Nomes comerciais. Blauferon B®, Interferon α-2B humano recombinante®, Intron-α®.
Apresentações. Fr-amp com 1, 3, 5, e 10 milhões de UI; pomada com 5.000 UI/g.
Espectro. Ativo contra o vírus da hepatite B e C, do herpes-zóster, citomegalovírus, herpes simples e papilomavírus.
Usos. Indicação semelhante ao IFN α-2A. No tratamento da hepatite crônica ativa causada pelos vírus B e C. Pacientes imunodeprimidos com herpes-zóster. Herpes labial e herpes genital masculino e feminino. No tratamento do condiloma acuminado.
Contraindicações. Hepatite autoimune; descompensação hepática (Child B ou C).
Posologia. Pode ser utilizado na dose de 2 milhões de UI/m² de área corporal, SC ou IM, 3x/semana (em dias alternados). No

tratamento do condiloma acuminado (vírus do papiloma), recomenda-se 1 milhão de U por lesão, via intralesional, 3x/semana, durante três semanas. No tratamento de herpes labial, herpes genital e herpes cutâneo, aplicar uma camada de pomada na lesão, a cada 3 horas, até o desaparecimento das lesões.

Modo de administração. A apresentação parenteral é para uso SC ou IM.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Pico plasmático:* ~3-12 h.
- *Biodisponibilidade:* IM: 83%; SC: 90%.
- *Biotransformação*: primariamente renal.
- *Meia-vida*: EV, IM: 2 h; SC: 3 h.

Ajuste para função hepática e renal. Uso contraindicado na IH. Usar com cautela na IR.

Reposição na diálise. Não é dialisado.

Efeitos adversos. Pode haver, frequentemente, fadiga, febre, mialgias, cefaleia, calafrios, náuseas, anorexia, diarreia, artralgias, nervosismo, insônia, sonolência e depressão. Podem ocorrer, ainda, alopecia, leucopenia, trombocitopenia e granulocitopenia.

Interações. Pode exacerbar toxicidade por sobreposição no SNC, medular e cardíaca; pode aumentar toxicidade dos inibidores da enzima conversora da angiotensina (principalmente granulocitopenia); diminui o metabolismo da zidovudina, de anticoagulantes orais e da teofilina.

Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação. Uso não recomendado na lactação.

Comentários

- A concentração do interferon α–2B é expressa em unidades internacionais (UI), $2x10^8$ de UI corresponde a 1 mg de proteína interferon-α-2B-recombinante.
- A leucopenia começa a manifestar-se na segunda semana de tratamento e dificilmente piora após o primeiro mês.
- Especialmente indicado no tratamento da infecção pelo vírus C da hepatite, em associação com ribavirina.

Interferon α-2A de 40 kd (Peginterferon)

Nome comercial. Pegasys®.

Apresentação. Amp de 180 μg, em 0,5 mL.

Espectro. Antiviral com atividade contra os vírus das hepatites B e C.

Usos. Tratamento das hepatites B e C crônicas, com ou sem ribavirina.

Contraindicações. Hepatite autoimune; descompensação hepática (Child B ou C).

Posologia

- *Hepatite B crônica*: 1 ampola, SC, 1x/semana, por 48 semanas.
- *Hepatite C crônica*: monoterapia: 1 ampola, 1x/semana, por 48 semanas; em associação com ribavirina: 1 ampola, SC, 1x/semana, por 24 semanas (genótipos 2 e 3) ou por 48 semanas (genótipos 1 e 4) nos indivíduos monoinfectados; naqueles com coinfecção com HIV, tempo de tratamento por 48 semanas independente do genótipo.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Biotransformação*: primariamente renal.

Ajuste para função hepática e renal. Uso contraindicado na IH e na DCE < 50 mL/min; doença renal que necessita de hemodiálise: 135 μg, SC, 1x/semana.

Reposição na hemodiálise. Administrar 135 μg, SC, 1x/semana.

Efeitos adversos. Mielotoxicidade com desenvolvimento de leucopenia (principalmente neutropenia), diminuição de linfócitos CD4, plaquetopenia e anemia; síndrome gripal com febre, mialgia e artralgia (principalmente três dias após a administração da dose); alterações no SNC com insônia, alteração de memória

e/ou concentração, alteração de humor (contraindicado em pacientes com risco de suicídio); reação cutânea no local da injeção, perda de peso, fraqueza e inapetência; alopecia, visão turva, necrose retiniana, hipo ou hipertireoidismo, reativação de doenças autoimunes.

Interações. Pode aumentar a toxicidade dos inibidores da enzima conversora da angiotensina (principalmente granulocitopenia); diminui o metabolismo da zidovudina, de anticoagulantes orais e da teofilina.

Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação. Não é indicado o uso na lactação.

Comentários

- O interferon peguilado pode descompensar pacientes que tenham cirrose, devendo ser utilizado mesmo em indivíduos com cirrose compensada.
- Manejo da toxicidade: em casos de anemia ou leucopenia, utilizar, respectivamente, eritropoietina sintética e fatores estimuladores para o crescimento de colônias, antes de diminuir a dose; se neutrófilos < 750 cél/mm^3, 135 µg/semana, e se < 500 cél/mm^3, suspender tratamento até > 1.000 cél/mm^3. Então, deve-se recomeçar com 90 µg/semana e controlar; plaquetas < 50.000/mm^3, 90 µg/semana, e se < 25.000/mm^3, suspender o tratamento; reação adversa moderada a grave (sistêmica): diminuir para 135 µg/semana; pode ser necessário diminuir para 90 µg/semana em alguns casos; reação local grave: suspender o tratamento.
- Depressão sem resposta ao tratamento: diminuir para 90-135 µg/semana (se os sintomas melhorarem, deve-se aumentar a dose novamente; se os sintomas piorarem, deve-se suspender o tratamento).
- Tratamento do HCV: com elevação da ALT (> 5 vezes), diminuir para 135 µg/semana; se continuar o aumento, acompanhado por aumento de bilirrubina ou descompensação hepática, suspender o tratamento. Para HBV: se o aumento de ALT for > 5 vezes o valor normal, considerar a diminuição para 135 µg/semana ou suspensão temporária; se o aumento for > 10 vezes, considerar a suspensão do tratamento. Avaliação de resposta e continuidade do tratamento para genótipo 1 (aquele que menos responde ao tratamento): se reação em cadeia pela polimerase (PCR) quantitativo indetectável na semana 4: > 90% de chance de resposta ao tratamento; se a queda for superior a 100 vezes na viremia (por PCR), com 12 semanas de tratamento: chance de 65% de sucesso; se a queda for inferior a 100 vezes: o tratamento pode ser suspenso por ser difícil a chance de resposta.

Interferon α-2B de 12 kd (Peginterferon)

Nome comercial. PegIntron®.

Apresentações. Amp de 80, 100 ,120 µg e diluente de 0,5 mL.

Espectro. O mesmo que outros IFNs α.

Uso. Tratamento da hepatite C crônica, com ou sem ribavirina.

Contraindicações. Hepatite autoimune; descompensação hepática (Child B ou C).

Posologia

Monoterapia

- ≤ 45 kg: 40 µg.
- 46-56 kg: 50 µg.
- 57-72 kg: 64 µg.
- 73-88 kg: 80 µg.
- 89-106 kg: 96 µg.
- 107-136 kg: 120 µg.
- 137-160 kg: 150 µg.
- SC, 1x/semana; junto com ribavirina: 1,5 µg/kg, SC, 1x/semana.
- Tempo de tratamento: 24 semanas para genótipos 2 e 3, e 48 semanas para

genótipos 1 e 4 nos monoinfectados; coinfectados com HIV: 48 semanas, independentemente do genótipo.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Biotransformação*: primariamente renal.

Ajuste para função hepática e renal. Uso não recomendado para os pacientes com IH. Não está indicado em indivíduos com DCE < 50 mL/min (pacientes com creatinina superior a 1,5 vezes o limite normal foram excluídos dos estudos).

Efeitos adversos. Mielotoxicidade com desenvolvimento de leucopenia (principalmente neutropenia), diminuição de linfócitos CD4, plaquetopenia e anemia; síndrome gripal com febre, mialgia e artralgia (principalmente 3 dias após a dose); alterações no SNC com insônia, alteração de memória e/ou concentração, alteração de humor (contraindicado em pacientes com risco de suicídio); reação cutânea no local da injeção, perda de peso, fraqueza e inapetência; alopecia, visão turva, necrose retiniana, hipo ou hipertireoidismo, reativação de doenças autoimunes.

Interações. Pode aumentar a toxicidade dos inibidores da enzima conversora da angiotensina (principalmente granulocitopenia); diminui o metabolismo da zidovudina, de anticoagulantes orais e da teofilina.

Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação. Não é indicado na lactação.

Comentários

- O interferon peguilado pode descompensar pacientes que tenham cirrose, devendo ser utilizado mesmo em indivíduos com cirrose compensada.
- Manejo da toxicidade: em casos de anemia ou leucopenia, tentar a utilização de eritropoietina sintética e fatores estimuladores para o crescimento de colônias, respectivamente, antes de diminuir a dose; se neutrófilos < 750 cél/mm^3: diminuir um terço da dose/semana; se < 500 cél/mm^3: suspender o tratamento até > 1.000 cél/mm^3. Então, deve-se recomeçar com 50% da dose/semana e controlar; plaquetas < 50.000/mm^3: 50% da dose µg/semana e se < 25.000/mm^3: suspensão do tratamento; depressão sem resposta ao tratamento: diminuir para 50% da dose/semana (se os sintomas melhorarem, aumentar a dose novamente; se os sintomas piorarem, suspender o tratamento). Avaliação de resposta e continuidade do tratamento para genótipo 1 (aquele que menos responde ao tratamento): se PCR quantitativo indetectável na semana 4: > 90% de chance de resposta ao tratamento; se queda superior a 100 vezes na viremia (por PCR) com 12 semanas de tratamento: chance de 65% de sucesso; se a queda for inferior a 100 vezes: o tratamento pode ser suspenso por ser difícil a chance de resposta.

Oseltamivir

Nome comercial. Tamiflu®.

Apresentação. Cps com 75 mg; suspensão pó para uso oral com 12 mg/mL.

Espectro. Vírus da *influenza* A e B.

Usos. Tratamento da *influenza*, com dois dias ou menos de sintomas, e profilaxia para contactantes de indivíduos com *influenza*.

Contraindicação. Hipersensibilidade aos componentes da fórmula.

Posologia. Tratamento: 75 mg, 2x/dia, por 5 dias. Deve ser iniciado nas primeiras 36-48 horas do início dos sintomas. Profilaxia: 75 mg, 1x/dia, por 10 dias (deve ser iniciado até 2 dias após o contato).

Modo de administração. VO. As cápsulas podem ser ingeridas com alimentos para aumentar a tolerância. A suspensão pó VO deve ser reconstituído com 52 mL de água.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção:* é adequada a partir do TGI.
- *Biotransformação*: metabolismo hepático (90%), o carboxilato oseltamivir, um metabólito ativo.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: oseltamivir: 42%; carboxilato oseltamivir: 3%.
- *Meia-vida*: oseltamivir: 1-3 h; carboxilato oseltamivir: 6-10 h.
- *Eliminação*: urina (90% como carboxilato oseltamivir) e fezes.

Ajuste para função hepática e renal. Não é necessário ajuste na IH leve a moderada; uso clínico limitado na IH grave. Na IR, ajustar conforme a seguir:

DCE (mL/min)	10-30	< 10
Dose (mg)	75	Não há dados
Intervalo (h)	24	Não há dados

Hemodiálise: 30 mg após cada sessão.

Efeitos adversos. Náuseas, vômitos, dor abdominal, insônia, vertigens.
Interações. Sem interações clínicas relevantes.
Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação. Não há dados sobre a lactação.

Comentários

- Para *influenza H5N1* (gripe aviária) em humanos: existe evidência laboratorial para utilizar dose mais elevada – 50% – e por um tempo prolongado de tratamento (pelo menos 10 dias).

Ribavirina

Nomes comerciais. Ribav®, Ribavirin®, Viramid®, Virazole®.
Apresentações. Cps com 100 e 250 mg; xpe com 10 mg/mL.
Espectro. Amplo espectro de atividade *in vitro*, mas com limitada atividade terapêutica. Útil contra os vírus da hepatite C e da febre de Lassa, além de outras febres hemorrágicas, e contra o vírus sincicial respiratório.
Usos. Hepatite C crônica, em associação com interferon α.
Contraindicação. Gestação; mulheres em idade fértil que não utilizam método contraceptivo seguro; IH Child B e C.

Posologia

- *Infecção pelo HCV*: monoinfectados com < 75 kg: 500 mg, de 12/12 horas; ≥ 75 kg: 600 mg, de 12/12 horas, por 6 meses (genótipos 2 e 3), e 1 ano (genótipos 1 e 4).
- *Coinfecção (HIV-HCV)*: 400 mg, de 12/12 horas, por 1 ano.

Modo de administração. VO. As cápsulas devem ser ingeridas com alimentos. A solução oral pode ser administrada com ou sem alimentos.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Biodisponibilidade oral:* 64%.
- *Biotransformação*: metabolismo hepático e intracelular, formando metabólitos ativos.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: nenhuma.
- *Meia-vida*: 3 h com múltiplas doses.
- *Eliminação*: urina (61%) e fezes (12%).

Ajuste para função hepática e renal. Uso contraindicado na IH Child B e C. Na IR, ajustar conforme a seguir:

DCE (mL/min)	> 50	10-50	< 10
Dose (%)	100	100	50

Reposição na diálise. Não necessita.
Efeitos adversos. Anemia hemolítica, erupção cutânea, desconforto abdominal, cefaleia, insônia, letargia, náuseas, anorexia, perda de peso, diarreia, alteração no paladar.
Interações. Aumenta a chance de anemia com interferon, zidovudina, ganciclovir; aumenta a chance de acidose lática com análogos dos nucleosídeos; aumenta a to-

xicidade e a chance de pancreatite, neuropatia periférica e acidose lática com didanosina.

Gestação e lactação. Categoria de risco X na gestação. Deve ser evitado na lactação.

Comentários

- Utilizar a máxima dose possível a fim de se obter sucesso (em casos de anemia importante, utilizar eritropoietina sintética antes de diminuir a dose).

Valaciclovir

Nome comercial. Valtrex®.

Apresentação. Cpr de 500 mg.

Espectro. O valaciclovir é uma pró-droga do aciclovir; tem, portanto, o mesmo espectro.

Usos. Os mesmos do aciclovir oral.

Contraindicação. Hipersensibilidade aos componentes da fórmula.

Posologia

- *Herpes labial recorrente*: 2 g, de 12/12 horas, por 1 dia (logo no início dos sintomas).
- *Herpes genital*: 1 g, 2x/dia, por 7-10 dias, no episódio inicial; recorrente: 500 mg, de 12/12 horas, por 3 dias; supressão de recorrência: 500 mg/dia, por pelo menos 6 meses (com > 9 episódios ao ano: 1 g/dia); redução da transmissão (em caso de parceiro com herpes ativo): 500 mg/dia.
- *Herpes-zóster*: 1 g, 3x/dia, por 7 dias.

Modo de administração. VO. Se ocorrerem efeitos adversos no TGI, ingerir os comprimidos com as refeições.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção:* é rápida a partir do TGI.
- *Biodisponibilidade:* ~55%, uma vez convertido em aciclovir.
- *Biotransformação*: metabolismo de primeira passagem, formando o metabólito ativo aciclovir; este, por sua vez, é metabolizado no fígado a metabólitos inativos.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: 13,5-17,9%.
- *Meia-vida*: aciclovir: 2,5-3,3 h; valaciclovir: ~30 min; doença renal terminal 14-20 h para o aciclovir.
- *Eliminação*: urina (88%), como o aciclovir.

Ajuste para função hepática e renal. Não é necessário ajuste na IH. Na IR, ajustar conforme a seguir:

Herpes labial

DCE (mL/min)	30-49	10-29	< 10
Dose (mg)	1.000	500	500
Intervalo (h)	12 (por 1 dia)	12 (por 1 dia)	Dose única

Herpes genital

- Primeiro episódio: DCE 10-29 mL/min: 1 g/dia; DCE < 10 mL/min: 500 mg/dia.
- Recorrência: DCE < 10-29 mL/min: 500 mg/dia.
- Tratamento supressivo: DCE < 10-29 mL/min: 500 mg, entre 24-48 horas.

Herpes-zóster

DCE (mL/min)	30-49	10-29	< 10
Dose (mg)	1.000	1.000	500
Intervalo (h)	12	24	24

Reposição na diálise. Dose após hemodiálise. Na CAPD ou na HVVC, considerar DCE < 10 mL/min.

Efeitos adversos. Medicamento bem tolerado, como o aciclovir oral; cefaleia e náuseas são as reações mais comuns.

Interações. Cimetidina e probenecida aumentam os níveis séricos do aciclovir (não há necessidade de ajuste de dose em pacientes com função renal normal).

Gestação e lactação. Categoria de risco B na gestação. Provavelmente seguro na lactação.

Valganciclovir

Nome comercial. Valcyte®.
Apresentação. Cpr de 450 mg.
Espectro. Semelhante ao do ganciclovir; sua forma é levógira, com aumento na biodisponibilidade; infecções por CMV e na prevenção em transplantados.
Usos. Retinite por CMV em pacientes com AIDS e prevenção de CMV após o transplante.
Contraindicações. Lactação, neutrófilos < 500 mm³, plaquetas < 25.000/mm³ e hemoglobina < 8 g/dL.

Posologia

- Retinite por CMV na AIDS: indução com 900 mg, de 12/12 horas, por 21 dias, e manutenção com 900 mg/dia.
- Prevenção de CMV em transplantados (começar nos primeiros 10 dias após o transplante): 900 mg/dia, por 100 dias. O medicamento deve ser ingerido com refeições (gordurosas, de preferência, pois a absorção aumenta 30%).

Modo de administração. VO, com as refeições.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção:* é adequada a partir do TGI.
- *Biodisponibilidade:* 60% com os alimentos.
- *Biotransformação*: convertido em ganciclovir pela células da mucosa intestinal e hepatócitos.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: 1-2%.
- *Meia-vida*: ganciclovir: 4 h; prolongado na IR.
- *Eliminação*: urina (primariamente, como o ganciclovir).

Ajuste para função hepática e renal. Sem informação na IH. Na IR, ajustar conforme a seguir:

DCE (mL/min)	40-59	25-39	10-24	<10
Dose (%)	50	25	25	Evitar
Intervalo (h)	12	24	48	Evitar

Reposição na diálise. Não recomendado em pacientes em hemodiálise.
Efeitos adversos. São comparáveis às reações do ganciclovir (talvez menos frequentes). A principal delas é a mielotoxicidade com anemia, neutropenia e plaquetopenia (deve-se monitorar o hemograma), que ocorre em até 30% das vezes. Diarreia, náuseas, vômitos e dor abdominal também podem ocorrer, além de febre, cefaleia e insônia, reação alérgica com *rash* e reação cruzada com ganciclovir. Menos comumente, ocorrem nefrotoxicidade (< 5%) e toxicidade no SNC com reações como confusão, agitação, alucinação, letargia e até mesmo convulsões.
Interações. Pode aumentar a toxicidade da didanosina (que, por sua vez, diminui a área abaixo da curva do ganciclovir). Potencializa a toxicidade medular de drogas como sulfas, zidovudina e quimioterápicos.
Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação, mas estudos em animais mostram potencial teratogênico. Seu uso deve ser evitado na gestação e controle anticoncepcional deve ser feito por homens e mulheres enquanto usam o medicamento. A lactação é contraindicada.

REFERÊNCIAS

Baden L, Dolin R. Antiviral chemotherapy, excluding antirretroviral drugs. In: Kasper D, Braunwald E, Fauci A, Hauser S, Jameson J, editors. Harrison´s principles of internal medicine. 16th ed. New York: McGraw-Hill; 2005. cap. 162, p. 1027-35.

Barros E, Machado A, Bittencourt H, Caramori ML, Sprinz E. In: Antimicrobianos: consulta rápida. 4. ed. Porto Alegre: Artmed; 2008.

Colgan R, Michocki R, Greisman L, Moore TC. Antiviral drugs in the immunocompetent host: part I. Treatment of hepatitis, cytomegalovirus, and herpes infections. Am Fam Physician. 2003;67(4):757-62, 675.

De Clercq E. Antiviral drugs in current clinical use. J Clin Virol. 2004;30(2):115-33.

Gandhi MK, Khanna R. Human cytomegalovirus: clinical aspects, immune regulation, and emerging treatments. Lancet Infect Dis. 2004;4(12):725-38.

Gnann JW, Whitley RJ. Herpes Zoster. N Engl J Med. 2002;347(5):340-6.

Lacy CF, Armstrong LL, Goldman MP, Lance LL. Drug Information Handbook International. 14th ed. Ohio: Lexi-Comp.; 2006-2007.

Nikkels AF, Pièrard GE. Treatment of Mucocutaneous Presentations of Herpes Simplex Viurs Infections. Am J Clin Dermatol. 2006;3(7):475-87.

Sweetman SC. Martindale Guía completa de consulta fármaco-terapéutica. 2. ed. Barcelona: Pharma; 2006.

36 DIURÉTICOS

Elvino Barros

DIURÉTICOS

Os diuréticos são medicamentos que aumentam o volume de urina como consequência da maior excreção de sódio nos diferentes segmentos tubulares do néfron. São usados em diferentes situações clínicas especialmente no tratamento da hipertensão arterial, insuficiência cardíaca, síndrome nefrótica, cirrose, etc.

Podem ser divididos em cinco classes, conforme o segmento do néfron onde atuam: osmóticos, inibidores da anidrase carbônica, de alça, tiazídicos e poupadores de potássio.

Os diuréticos osmóticos e os inibidores da anidrase carbônica agem nos túbulos proximais; os de alça, no segmento espesso ascendente da alça de Henle; os tiazídicos, nos túbulos distais; e os diuréticos poupadores de potássio, nos ductos coletores.

Diuréticos osmóticos

São substâncias livremente filtradas no glomérulo e não reabsorvidas pelos túbulos. O protótipo desse grupo é o manitol. Sua presença na luz tubular retém água, por efeito osmótico, diminuindo a absorção de água no túbulo proximal.

Inibidores da anidrase carbônica

A anidrase carbônica – metaloenzima presente na membrana apical e basocelular dos túbulos contorcidos proximais – faz parte do mecanismo de tamponamento ácido e catalisa a reação entre CO_2 e H_2O para ácido carbônico. Os inibidores da anidrase carbônica, como a acetazolamida aumentam a excreção de sódio, bicarbonato e água. O efeito diurético é discreto.

Diuréticos de alça

Inibem o cotransportador Na^+-K^+-$2Cl^-$ na membrana luminal da porção espessa da alça de Henle. São os diuréticos mais potentes de uso na prática clínica. Os mais importantes são bumetanida e furosemida. A piretanida também é um diurético de alça, mas não está entre os diuréticos mais frequentemente usados.

Diuréticos tiazídicos e compostos relacionados

Os diuréticos tiazídicos inibem, reversivelmente, o cotransportador Na^+-Cl^- na membrana apical do túbulo distal. Por inibirem a reabsorção de Na^+ e Cl^- no início do túbulo distal, os tiazídicos reduzem a habilidade do rim de produzir uma urina diluída, explicando a tendência de causar hiponatremia.

A clortalidona, a hidroclorotiazida e a indapamida são os diuréticos tiazídicos disponíveis no Brasil. Eles são contraindicados na hiperuricemia e gota.

Os diuréticos tiazídicos são ineficazes quando a taxa de filtração glomerular cai abaixo de 30 mL/min. Os diuréticos de alça são indicados em pacientes hipertensos com função renal abaixo desse limiar.

Diuréticos retentores de potássio

O mecanismo de reabsorção de Na^+ pelas células principais no ducto coletor cortical ocorre através dos canais de sódio, chamados de canais epiteliais sensíveis à amilorida.

Os *diuréticos poupadores de potássio* amilorida e triantereno agem por meio do bloqueio dos canais de sódio (presentes na membrana das células principais do ducto coletor cortical) e determinam diurese discreta e retenção de potássio. A amilorida é indicada também no aldosteronismo primário e na doença de Liddle.

A *espironolactona* é um antagonista da aldosterona (compete com ela por receptores nos túbulos distais e coletor), que também poupa potássio, mas apresenta diferente mecanismo de ação aos demais representantes da classe. Os antagonistas da aldosterona são indicados no aldosteronismo primário, na insuficiência cardíaca e cirrose. Podem ser eficazes em pacientes com hipertensão primária com renina baixa.

Os diuréticos retentores de potássio são frequentemente associados a diuréticos mais potentes, de alça ou diuréticos tiazídicos, com o objetivo de reduzir ou evitar a perda de potássio. Estão contraindicados, no entanto, em pacientes com hiperpotassemia.

Acetazolamida

Nome comercial. Diamox®.
Apresentação. Cpr de 250 mg.
Usos. Tratamento do glaucoma (redução da pressão intraocular); alguns casos de HAS intracraniana e convulsões refratárias; alcalose metabólica crônica.
Contraindicações. Hepatopatia grave, insuficiência adrenal, insuficiência renal.

Posologia

- Glaucoma crônico: 250 mg, VO, 1-4x/dia (até 1.000 mg/dia).
- Edema: 250-375 mg/1x/dia.
- Em urgência: 250-500 mg, EV, repetida por 2-4 h.
- Dose máxima: 1 g/dia.

Modo de administração. Para administração contínua EV (não disponível no Brasil), recomendam-se 100-500 mg/min para um *push* e 4-8 h para a infusão. O uso IM não é recomendado devido à dor secundária ao pH alcalino da solução. Os comprimidos de ação rápida podem ser esmagados e misturados a alimentos, devido ao gosto amargo; não misturar com sucos de fruta. Os comprimidos de longa ação não devem ser mastigados ou triturados.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Início de ação*: cápsulas de liberação lenta: 2 h.
- *Pico de ação*: 8-12 h.
- *Eliminação*: urina na forma inalterada (70-100%).

Ajuste para função hepática e renal. Sem informação na insuficiência hepática (IH). Na IR, ajustar conforme: DCE 50-10 mL/min: administrar a cada 12 h; DCE < 10 mL/min: não usar.

Efeitos adversos. Fraqueza, anorexia, gosto metálico, litíase urinária; discrasias sanguíneas; acidose metabólica, hipocalemia, hiperglicemia.
Interações. Redução dos efeitos do lítio, fenobarbital, salicilatos (aumenta a excreção por alcalinização da urina). Aumento da toxicidade da ciclosporina e dos digitálicos.
Gestação e lactação. Categoria de risco C. É eliminada pelo leite materno. Não é recomendado o uso durante a lactação.

Bumetanida

Nome comercial. Burinax®.
Apresentação. Cpr de 1 mg.
Usos. Tratamento de edema secundário à insuficiência cardíaca congestiva (ICC), disfunções hepática ou renal. Uso em pacientes alérgicos à furosemida.
Contraindicações. Hipovolemia e/ou depleção de sódio, anúria.

Posologia

- *Dose usual*: 0,5-2 mg/dia, VO, a cada 12 h, podendo-se administrar até de 6/6 h, com dose diária máxima de 10 mg.
- *Edema refratário*: pode-se optar pelo esquema de dias alternados ou com doses intermitentes em 3-4 dias (1-2 dias de repouso).
- *Hipertensão*: 0,5 mg/dia, VO; dose usual 0,5-2 mg/dia, dividida em duas tomadas.

Modo de administração. VO; pode ser ingerida com alimentos. Se administrada duas vezes por dia, a última dose deve ser dada até o final da tarde para evitar noctúria. Formas injetáveis (não disponíveis no Brasil): dose inicial de 0,5-1 mg, EV ou IM, até 2-3 h. As formas EV devem ser administradas lentamente por mais de 1-2

min e para aqueles pacientes incapazes de fazer uso da VO.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Início de ação*: oral: 0,5-1 h. EV: 2-3 min.
- *Duração de ação*: 4-6 h.
- *Biotransformação*: metabolismo hepático parcial.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: 95%.
- *Meia-vida*: 1-1,5 h.
- *Eliminação*: urina (inalterada e metabólitos).

Ajuste para função hepática e renal. Na IH, manter na dose mínima eficaz e realizar ajustes com cautela. Pode ser necessário aumento das doses em pacientes com IR. A dose pode ser dobrada na presença de IR.

Efeitos adversos. Distúrbios do equilíbrio hidreletrolítico (principalmente hipocalemia), hipovolemia, distúrbios circulatórios, hiperuricemia (raramente sintomática), distúrbios gastrintestinais, exantemas, parestesias, nefrite intersticial alérgica, ototoxicidade, mialgia, ginecomastia.

Interações. Aumento da toxicidade pelo lítio (redução da excreção). O risco de ototoxicidade com os aminoglicosídeos é potencializado.

Gestação e lactação. Categoria de risco D. A secreção no leite materno é desconhecida; usar com cautela na lactação.

Comentários

- Se administrada duas vezes por dia, a última dose deve ser dada até o final da tarde para evitar noctúria.

Clortalidona

Genérico e apresentações. Clortalidona (cpr de 12,5, 25 e 50 mg); atenolol + clortalidona (cpr de 100 + 25 mg; cpr de 50 + 12,5 mg).

Nome comercial. Clordilon®, Clortalil®, Clortil®, Clorton®, Higromil®, Higroton®.

Apresentações. Cpr de 12,5, 25 e 50 mg.

Associações. Ablok plus® (atenolol + clortalidona: 100 + 25 mg, 25 + 12,5 mg; 50 + 12,5 mg), Angipress-cd® (atenolol + clortalidona: 100 + 25 mg, 25 + 12,5 mg; 50 + 12,5 mg), Atenorese® (atenolol + clortalidona: 100 + 25 mg, 50 + 12,5 mg), Diupress® (amilorida + clortalidona), Higroton reserpina® (reserpina + clortalidona), Tenoretic® (atenolol + clortalidona: cpr de 100 + 25 mg; 50 + 12,5 mg).

Usos. Manejo da HAS leve a moderada quando usada só ou em combinação com outros agentes anti-hipertensivos. Tratamento do edema desencadeado por ICC ou síndrome nefrótica.

Contraindicações. Anúria, IH e IR grave; hipocalemia refratária ou condições que envolvam perda aumentada de potássio, hiponatremia e hipercalcemia; hiperuricemia sintomática; HAS durante a gravidez.

Posologia. HAS: 12,5-50 mg/dia. Em geral, dose de 12,5-25 mg/dia é suficiente. Em função da meia-vida longa (35-50 h), pode ser usada em dias alternados ou três vezes por semana, dependendo da situação clínica. Há pouca vantagem em usar doses > 25 mg/dia.

Modo de administração. VO. Pode ser administrado com alimento ou leite. Tomar a última dose antes das 18 h para evitar noctúria.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Biodisponibilidade:* ~65%.
- *Meia-vida*: 47 h.
- *Eliminação*: urina (65%), bile (10%), 25% tem rota de eliminação desconhecida.

Ajuste para função hepática e renal. Uso contraindicado na IH grave. Evitar se DCE < 30 mL/min.

Efeitos adversos. São muito comuns hipocalemia, hiperuricemia e aumento dos lipídeos sanguíneos. Comumente ocorrem hiponatremia, hipomagnesemia, hiperglicemia, impotência, *rash* cutâneo e urticária. Está também associada à fotossensibilidade, hipotensão postural, arritmias cardíacas, anorexia, náuseas e vômitos, parestesias, cefaleia, nefrite intersticial aguda.
Interações. O tratamento concomitante com ciclosporina pode aumentar o risco de hiperuricemia e de complicações do tipo gota. Os IECAs aumentam o risco de hipotensão. Os betabloqueadores aumentam os efeitos hiperglicêmicos no DM tipo 2. A toxicidade da digoxina pode ser exacerbada se o diurético induzir hipocalemia ou hipomagnesemia. Agentes bloqueadores neuromusculares podem ter o bloqueio prolongado. Os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) podem diminuir a eficácia do diurético. O uso concomitante com glicocorticoides pode aumentar a depleção de potássio.
Gestação e lactação. Categoria de risco B (pelo fabricante) e D (baseado em opinião de especialistas). Segura na lactação.

Comentários

- Pode ser administrado com alimento ou leite.
- Usar protetor solar FPS > 15 para evitar fotossensibilidade.

Espironolactona

Genérico. Espironolactona.
Apresentações. Cpr de 25, 50 e 100 mg.
Nomes comerciais. Aldactone®, Aldosterin®, Spiroctan®.
Apresentações. Cpr de 25, 50 e 100 mg.
Associações. Aldazida® (hidroclorotiazida + espironolactona), Lasilactona® (furosemida + espironolactona: cpr de 100 + 20 mg).
Usos. Manejo do edema associado a hiperaldosteronismo, ascite relacionada a hepatopatias. Tratamento da ICC congestiva. Hirsutismo.
Contraindicações. IR moderada e grave, anúria; hipercalemia.

Posologia

- *Edema, hipocalemia*: 25-200 mg/dia, VO, em 1-2 doses/dia.
- *HAS*: 25-50 mg, VO, 1-2x/dia.
- *Hiperaldosteronismo primário*: 100-400 mg/dia (em 1 ou 2 tomadas/dia).
- *ICC grave*: 25 mg/dia, VO, aumentando ou diminuindo, dependendo da resposta individual ou devido à hipercalemia. Casos resistentes ou graves podem ser aumentados gradualmente até 200 mg/dia. No primeiro dia, pode-se usar uma dose de ataque de 2-3 vezes a dose de manutenção para um efeito mais imediato.
- *Dose máxima*: 200 mg/dia.

Modo de administração. VO. A administração deve ser feita com as refeições para diminuir a irritação gastrintestinal e aumentar a absorção.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Pico plasmático:* 1-3 h, principalmente na forma de metabólitos ativos.
- *Duração de ação*: 2-3 dias.
- *Biotransformação*: metabolismo hepático, formando metabólitos ativos.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: 91-98%.
- *Meia-vida*: 78-84 min.
- *Eliminação*: urina e fezes.

Ajuste para função hepática e renal. Usar com cautela na IH. Na IR, ajustar conforme: DCE 50-10 mL/min: administrar a cada 12 ou 24 h. DCE < 10 mL/min: não usar.
Efeitos adversos. Hipercalemia; dor mamária e ginecomastia, impotência, hirsu-

tismo; fraqueza; anorexia, gosto metálico, náuseas, vômitos; confusão, sonolência.
Interações. Redução dos efeitos dos anticoagulantes. Os efeitos da digoxina podem ser reduzidos. Aumento do risco de hipercalemia com anti-inflamatórios e com IECAs. Os salicilatos e AINEs reduzem o efeito da espironolactona.
Gestação e lactação. Categoria de risco D. É secretado no leite materno, não recomendada na lactação.

Furosemida

Genérico. Furosemida.
Apresentação. Cpr de 40 mg; amp de 2 mL com 10 mg.
Farmácia popular. Furosemida.
Apresentação. Cpr de 40 mg.
Nomes comerciais. Furosan®, Furosecord®, Furosem®, Furosemide®, Furosemil®, Furosemin®, Furosen®, Furosetron®, Furozix®, Lasix®, Urasix®.
Apresentações. Cpr de 40 mg; amp de 2 mL com 20 mg.
Associações. Diurisa® (amilorida + furosemida), Hidrion® (cloreto de potássio + furosemida), Lasilactona (espironolactona + furosemida: cpr de 100 + 20 mg).
Usos. Usado em pacientes com edema associado à ICC. Edema e ascite relacionados a hepatopatias. Edema/hipervolemia associada à síndrome nefrótica e IRC. O benefício na prevenção ou no tratamento da IR é duvidoso.
Contraindicações. Depleção grave de sódio e de volume, anúria não responsiva a diurético.

Posologia

Adultos

- *Dose usual*: 40-320 mg/dia, VO, 1-3x/dia.
- *Dose anti-hipertensiva*: 40-80 mg, VO, a cada 12 h.
- *Dose injetável (IM ou EV)*: 20-40 mg.
- Dose ajustada de acordo com a resposta. Se não for satisfatória, ajustar outros anti-hipertensivos.
- Doses maiores poderão ser usadas em pacientes com IR e hipervolêmicos.

Modo de administração. VO. Os comprimidos podem ser ingeridos com alimentos para reduzir os efeitos no trato gastrintestinal (TGI). A aplicação EV deve ser lenta (1-2 minutos); o máximo para infusão contínua é de 4 mg/min.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção:* oral: 60-70%.
- *Início de ação*: diurese oral: 30-60 min; IM: 30 min; EV: ~5 min.
- *Pico de ação*: oral: 1-2 h.
- *Duração de ação*: oral: 6-8 h; EV: 2 h.
- *Biotransformação*: metabolismo hepático mínimo.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: >98%.
- *Meia-vida*: 0,5-1,1 h; 9 h na doença renal terminal.
- *Eliminação*: urina (oral: 50%, EV: 80%) em 24 h; fezes (inalterada).

Ajuste para função hepática e renal. Usar com cautela na IH. Doses altas podem ser necessárias em pacientes com IR. Não é removida por hemodiálise ou diálise peritoneal.
Efeitos adversos. Distúrbios do equilíbrio hidreletrolítico (principalmente hipocalemia), hipovolemia, distúrbios circulatórios, hiperuricemia (raramente sintomática), distúrbios gastrintestinais, parestesias, nefrite intersticial alérgica, ototoxicidade.
Interações. Potencial redução da ação de agentes antidiabéticos orais. O efeito natriurético e hipotensor pode ser diminuído pelo uso concomitante de AINEs. Aumento da toxicidade do lítio, aminoglicosídeos e salicilatos em altas doses. Predisposição

à intoxicação digitálica por hipopotassemia. Risco aumentado de ototoxicidade quando usado em associação a aminoglicosídeos. Potencializa a nefrotoxicidade apresentada por algumas cefalosporinas.
Gestação e lactação. Categoria de risco C. É secretado no leite materno; usar com cautela na lactação.

Comentários

- Em 10% dos pacientes tratados, o potássio sérico cairá abaixo de 3,0 mEq/L, aumentando a predisposição para arritmias cardíacas.

Hidroclorotiazida

Genérico. Hidroclorotiazida (cpr de 25 e 50 mg); Captopril + hidroclorotiazida (cpr de 50 + 25 mg); Cloridrato de amilorida + hidroclorotiazida (cpr de 2,5 + 50 mg; 5 + 50 mg; 2,5 + 25 mg); Lisinopril + hidroclorotiazida (cpr de 20 + 12,5 mg); Losartana potássica + hidroclorotiazida (cpr de 50 + 12,5 mg; 100 + 25 mg); Maleato de enalapril + hidroclorotiazida (cpr de 10 + 25 mg; 20 + 12,5 mg).
Farmácia popular. Hidroclorotiazida.
Apresentação. Cpr de 25 e 50 mg.
Nomes comerciais. Clorana®, Clorizin®, Drenol®, Hidroclorana®, Hidromed®, Hidrosan®, Hidrotiazida®, Hidrotiazin®, Mictrin®.
Apresentações. Cpr de 25 e 50 mg.
Associações. Aldazida®, Amiretic®, Aprozide®, Aradois H®, Atacand HCT®, Benicar HCT®, Biconcor®, Captotec HCT®, Cardionato H®, Cardvita H®, Coenaplex®, Coenaprotec®, Co-labopril®, Co-pressoless®, Co-renitec®, Corus-H®, Diovan HCT®, Ecator H®, Enatec F®, Eupressin H®, Gliotenzide®, Hyzaar®, Iguassina®, Lisinoretic®, Lopril-D®, Lorsar HCT®, Lotensin H®, Malena HCT®, Micardis HCT®, Moduretic®, Monoplus®, Naprix D®, Olmetec HCT®, Prinzide®, Selopress®, Selopress Zok®, Tenadren®, Torlos-H®, Triatec D®, Vascase plus®, Vasopril plus®, Zestoretic®.
Usos. Manejo da HAS leve e moderada; tratamento do edema na ICC e na síndrome nefrótica.
Contraindicações. IR grave, pois pode precipitar azotemia.
Posologia. Edema: 25-100 mg/dia, VO, a cada 24 h. Dose máxima de 200 mg/dia. Em pacientes com edema refratário, pode ser associada à furosemida. HAS: 12,5-50 mg/dia, VO, a cada 24 h.
Modo de administração. VO. Administrá-la com a alimentação. Evitar o uso após as 18 h para prevenir noctúria.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção:* ~50-80%.
- *Pico plasmático:* 1-2,5 h.
- *Início de ação*: diurese: ~2 h.
- *Pico de ação*: 4-6 h.
- *Duração de ação*: 6-12 h.
- *Biodisponibilidade:* 50-80%.
- *Biotransformação*: nenhuma.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: 68%.
- *Meia-vida*: 5,6-14,8 h.
- *Eliminação*: urina (inalterada).

Ajuste para função hepática e renal. Usar com cautela na disfunção hepática grave (pode precipitar encefalopatia hepática devido a alterações dos eletrólitos). Não é efetiva em pacientes com IRC, DCE < 25-50 mL/min.
Efeitos adversos. Hiperuricemia e aumento de crises de gota são os efeitos mais comuns. Hipotensão postural, hipotensão, hipocalemia, fotossensibilidade, anorexia, distúrbios epigástricos, náuseas, vômitos, constipação, hiperglicemia, icterícia colestática, pancreatite, cefaleia, vertigens e nefrite intersticial aguda também podem ocorrer.
Interações. Os AINEs podem diminuir a eficácia dos tiazídicos. O uso com furosemida tem maior efeito diurético. A toxi-

cidade da digoxina pode ser exacerbada se o diurético induzir hipocalemia ou hipomagnesemia. O uso concomitante com glicocorticoides pode aumentar a depleção de potássio.

Gestação e lactação. Categoria de risco B (pelo fabricante) e D (baseado na opinião de especialistas). Passa para o leite materno; usar com cuidado durante a lactação.

Comentários

- Controle periódico dos eletrólitos séricos.
- Para evitar fotossensibilidade, utilizar protetor solar em áreas expostas ao sol.

Indapamida

Nome comercial e apresentações. Indapen SR® (cpr de liberação prolongada de 1,5 mg), Natrilix® (cpr de 2,5 mg), Natrilix SR® (cpr de liberação prolongada de 1,5 mg).

Associação. Coversyl plus® (indapamida 1,25 mg + perindopril 4 mg).

Usos. Manejo da HAS leve a moderada. Tratamento do edema no paciente com ICC ou com síndrome nefrótica.

Contraindicações. Anúria, IR.

Posologia. HAS: 1,25-2,5 mg, VO, a cada 24 h; considerar adição de outro anti-hipertensivo e diminuição da dose se a resposta não for adequada. Edema: 2,5-5 mg/dia.

Modo de administração. VO. Pode ser ingerida com alimento ou leite, sempre pela manhã.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção:* completa.
- *Pico plasmático:* 2-2,5 h.
- *Início de ação*: 1-2 h.
- *Duração de ação*: ≤ 36 h.
- *Biotransformação*: metabolismo hepático.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: 71-79%.
- *Meia-vida*: 14-18 h.
- *Eliminação*: urina (~60%) em 48 h; fezes (~16-23%).

Ajuste para função hepática e renal. Usar com muita cautela na disfunção hepática, pois pode haver precipitação da encefalopatia hepática pela alteração do equilíbrio eletrolítico. Na disfunção renal com DCE < 10 mL/min, não usar.

Efeitos adversos. Hipotensão ortostática, palpitações, vertigem, cefaleia, fraqueza, letargia, ansiedade, agitação, depressão, anorexia, náuseas, vômitos, dor abdominal, diarreia, constipação, perda de peso, noctúria, poliúria, visão borrada e rinorreia. Glicosúria, hiperglicemia, hiperuricemia, púrpura, vasculite, impotência estão presentes em menos de 1% dos casos.

Interações. Os betabloqueadores aumentam os efeitos hiperglicêmicos no DM tipo 2. A toxicidade da digoxina pode ser exacerbada se o diurético induzir hipocalemia ou hipomagnesemia. Os AINEs podem diminuir a eficácia do diurético. O uso concomitante com glicocorticoides pode aumentar a depleção de potássio.

Gestação e lactação. Categoria de risco B (pelo fabricante); D (baseado em opinião de especialistas). A secreção no leite materno é desconhecida; deve ser usada com cautela na lactação.

Manitol

Nome comercial e apresentações. Equiplex solução de manitol a 20%®, Manitol 20%®, Solução de manitol a 20%®.

Usos. Tratamento de glaucoma e edema cerebral. Usado também na ressecção prostática transuretral.

Contraindicações. IR e edema agudo de pulmão.

Posologia

- Dose-teste em pacientes com oligúria acentuada ou normalidade questionável da função renal: 200 mg/kg, EV, em 3-5 min. Se essa dose não promover um fluxo urinário > 30 mL/h durante 2-3 h, o estado do paciente deve ser avaliado antes de prosseguir a terapia.
- *Dose inicial*: 0,5-1 g/kg, EV, durante 3-5 min.
- *Manutenção*: 0,25-0,5 g/kg, EV, cada 4-6 h, durante 3-5 min.
- *Edema cerebral*: 1,5-2 g/kg/dose, EV, durante 20-30 min.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Início de ação*: diurese, EV: 1-3 h. Redução da PIC: < 15 min.
- *Duração de ação*: redução da PIC: 1,5-6 h.
- *Biotransformação*: metabolismo hepático mínimo.
- *Meia-vida*: 1,1-1,6 h.
- *Eliminação*: urina (inalterada).

Ajuste para função hepática e renal. Não é necessário ajuste na disfunção hepática. É contraindicado na disfunção renal grave.
Efeitos adversos. Náuseas, vômitos, dores de cabeça e poliúria. Podem ocorrer tonturas, visão borrada, convulsões, hiponatremia, desidratação e hipovolemia. Devido ao aumento de volume extracelular, ICC e edema pulmonar podem ser observados.
Interações. Aumento da toxicidade do lítio ao induzir hiponatremia.
Gestação e lactação. Categoria de risco C. A secreção no leite materno é desconhecida, usar com cautela na lactação.

Comentários

- Monitorar função renal, eletrólitos séricos, osmolalidade sérica e urinária.
- Para tratamento de pressão intracraniana elevada, manter a osmolalidade sérica em 310-320 mOsm/kg.
- O volume plasmático deve ser avaliado, pois sua correção deve preceder ou acompanhar o uso de manitol na oligúria.

Piretanida

Nome comercial. Arelix®.
Apresentação. Cps de 6 mg.
Usos. Edema e HAS.
Contraindicações. Não deve ser usada em crianças.
Posologia. Um comprimido por dia.
Modo de administração. VO, de preferência pela manhã.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Biodisponibilidade:* ~80%.
- *Meia-vida*: 0,6-1,5 h.
- *Eliminação*: urina (50%).

Ajuste para função hepática e renal. Não disponível na literatura consultada.
Efeitos adversos. Náuseas, vômitos e hipotensão.
Interações. Pode diminuir excreção de lítio.
Gestação e lactação. Não deve ser usada durante a gravidez. Passa para o leite materno, por isso não é recomendado para pacientes que estão amamentando.

Comentários

- Diurético de alça três vezes mais potente do que a furosemida.

REFERÊNCIAS

Bleich M. Mechanism of action of diuretics. Kidney Int. 1997;51(Suppl 59):S11-S15.

Capasso G, Piva A, Saviano C. Clinical complications of diuretic therapy. Kidney Int. 1997;51(Suppl 59):S16-S20.

Morrison R. Edema and principles of diuretic use. Med Clin North Am. 1997;81(3):689-704.

Suki W. Use of diuretics in chronic renal failure. Kidney Int. 1997;51(Suppl 59):S33-S35.

37 ELETRÓLITOS

Fernando Saldanha Thomé
Elvino Barros

SÓDIO

Diversas substâncias encontram-se dissolvidas no plasma, mas o principal componente é o sódio. Em condições normais, a concentração plasmática desse íon varia entre 135 e 145 mEq/L. As modificações na concentração plasmática do sódio estão correlacionadas não somente ao balanço desse íon, mas também ao de seu solvente, ou seja, ao balanço da água. O sódio contribui para a tonicidade e induz o movimento de água pelas membranas. Portanto, as modificações da concentração plasmática do sódio refletem também as alterações da osmolaridade plasmática (P_{osm}). Em condições normais, a P_{osm} é de 288 mOsm/kg H_2O. Além do sódio, o potássio, a glicose e a ureia também influenciam a P_{osm}, mas em proporções menores.

HIPONATREMIA

Os pacientes com hiponatremia são geralmente assintomáticos até que o sódio sérico caia abaixo de 125 mEq/L. Quadros agudos costumam apresentar maior sintomatologia do que a hiponatremia crônica. As manifestações clínicas geralmente são neurológicas. Casos graves apresentam-se com anorexia, náuseas, vômitos, cefaleia, cãibras, desorientação, letargia ou agitação, hipotermia, tremores, convulsões, coma e insuficiência respiratória.

A medida básica para todas as situações é o tratamento da causa que originou o distúrbio, mas o manejo da hiponatremia com sintomas neurológicos requer ações imediatas. A seguir, o tratamento está orientado conforme a volemia do paciente.

Hiponatremia hipovolêmica – neste caso, é preciso repor as perdas hidreletrolíticas pela expansão com soro fisiológico (SF) isotônico. Nas situações clínicas crônicas, como as que ocorrem nas doenças tubulointersticiais, a reposição de sal por meio da suplementação dietética é recomendada.

Hiponatremia euvolêmica – deve ser rapidamente tratada se for aguda e sintomática, ou seja, se a instalação do quadro ocorreu em um período inferior a 48 horas. O tratamento do quadro agudo consiste na administração da solução hipertônica, NaCl a 3%, na velocidade de 1-2 mEq/L/h. A infusão de soro

fisiológico ou de Ringer agravam as hiponatremias euvolêmicas. Após 2 horas do início da infusão da solução hipertônica, pode-se administrar furosemida. Nas hiponatremias euvolêmicas crônicas assintomáticas, o tratamento deverá ser de restrição hídrica associada ou não à furosemida. O uso de um aquarético, substância que inibe especificamente a reabsorção da água no ducto coletor, inibidor do ADH no túbulo coletor, poderá ser o tratamento de escolha.

A avaliação do Na^+ plasmático deve ser realizada durante a infusão da solução de NaCl a 3% para se evitar a **mielinólise pontina**. Essa complicação é irreversível, sendo desencadeada quando a hiponatremia é rapidamente corrigida. O sódio sérico não deve ser elevado mais que 0,5-1 mEq/L/h pelo risco de causar mielinólise pontina cerebral. Não se sabe o mecanismo, mas o risco da mielinólise pontina aumenta quando os valores do Na^+ plasmático atingem a faixa de 125-135 mEq/L.

Hiponatremia hipervolêmica – aconselha-se a restrição hídrica, a administração de diuréticos de alça (furosemida) e de inibidor da enzima de conversão. O uso do captopril e similares tem por objetivo anular o hiperaldosteronismo secundário geralmente presente. O uso de tiazídicos está contraindicado, pois aumentam a permeabilidade à água no ducto coletor. Em muitas situações, a opção é o tratamento dialítico.

Hiponatremia aguda (< 48 h) sintomática (geralmente com Na^+ < 125 mEq/L), independentemente do estado volêmico do paciente: iniciamos o manejo com furosemida, 1 mg/kg, EV, e reposição com SF 0,9%. O uso de solução salina hipertônica (NaCl 3%) somente é indicado em casos extremos (Na^+ sérico < 115 mEq/L com sintomas neurológicos importantes). Nesses casos o objetivo é atingir um patamar em que os sintomas cessem, geralmente acima de 120 mEq/L, aumentando a natremia em 1-2 mEq/L/h nas primeiras 3 horas; e, após, 0,5 mEq/L/h até completar 24 horas. Ao final desse período, se terá corrigido 12 mEq/L em 24 horas. Correções acima disso acarretam o risco de mielinólise pontina. A solução salina hipertônica (SF 3%) pode ser preparada com a mistura de SF 0,9% + SF 20% na proporção de 9:1 (Tabs. 37.1 e 37.2).

Déficit de sódio (mEq) = Peso x (Na^+ desejado – Na^+ medido) x 0,6 (homem) ou 0,5 (mulher).

Nesse caso, repõe-se um quinto a um sétimo do volume urinário correspondente após o uso da furosemida.

Há outros métodos de quantificar resposição (Adrogeu e Madias, 2000).

HIPERNATREMIA

A hipernatremia é definida como a presença de sódio sérico superior a 145 mEq/L. Representa um distúrbio eletrolítico menos frequente do que a hiponatremia, que costuma ocorrer em indivíduos que não ingerem água:

idosos, pacientes em coma, crianças pequenas, pacientes com hipodipsia. Esse distúrbio está associado a um déficit de água em relação ao sódio e à hipertonicidade plasmática.

As manifestações clínicas são inespecíficas e refletem a disfunção neurológica. Os sintomas e sinais são proeminentes quando a concentração do sódio aumenta rapidamente. Em crianças, os sintomas costumam ser hiperpneia, fraqueza muscular, cansaço, insônia, letargia e até mesmo coma – convulsões estão tipicamente ausentes. Em idosos, os sintomas são sutis e incluem sede inicialmente, fraqueza muscular, irritabilidade, letargia, tremores musculares, hiper-reflexia e espasticidade.

Assim como no tratamento da hiponatremia, na hipernatremia as medidas são ditadas pelo estado volêmico do paciente:

Hipernatremia hipovolêmica: deve ter sua volemia corrigida com solução isotônica e, após, se necessário, devem ser utilizadas soluções hipotônicas (SF 0,45%), que podem ser obtidas com a mistura de água destilada ou soro glicosado (SG) com SF 0,9% na proporção 1:1 (Tabs. 37.1 e 37.2).
Hipernatremia hipervolêmica: é tratada com reposição de água via oral ou soluções parenterais hipotônicas (SF 0,45%).

O **volume** administrado e a sua taxa de infusão devem ser planejados para evitar o risco de edema cerebral. Uma correção lenta da hipernatremia é mais prudente em indivíduos com distúrbio de longa data ou de duração desconhecida, porque reduz o risco de edema e convulsões. Uma redução de 0,5 mEq/L/h e 10 mEq/L/dia é adequada para esses casos. Para os pacientes que desenvolveram hipernatremia durante um período curto de horas, esse cuidado não é necessário, e uma redução de até 1 mEq/L por hora é adequada. A quantidade de água livre a ser administrada pode ser calculada pela fórmula:

Quantidade de água livre a ser administrada = (Na^+ medido/Na^+ desejado x ACT) – ACT
ACT (água corporal total) = peso corporal x 0,6

POTÁSSIO

O potássio é um íon predominantemente intracelular. Aproximadamente 98% do potássio corporal se encontra dentro das células, o restante, ~2%, no meio extracelular. Assim, o sistema de estoque de K^+ funciona como um modelo bicompartimental, com um compartimento grande (o intracelular) ligado a um menor (o extracelular), e este ligado a uma porta de entrada, potássio da alimentação, e uma saída principal, pela urina. Outras portas de saída, como o suor e as fezes, são normalmente irrelevantes. Na insuficiência renal crônica, observam-se mecanismos adaptativos para aumentar a excreção do K^+ pelos néfrons remanescentes e também pelo intestino. A concentração do potássio no meio intracelular é de 150 mEq/L, enquanto no meio extracelular é de 4 mEq/L. Entre suas múltiplas funções, exerce papel importante na manutenção do volume celular e no potencial de repouso da membrana das células excitáveis.

TABELA 37.1
Diferentes tipos de soluções parenterais

Tipo de solução	Osmolaridade (mOsm/L)	Glicose (g/L)	Calorias/ L	Na^+ (mEq/L)	Cl^- (mEq/L)	Potássio	HCO_3 (mEq/L)	Cálcio	Observações
Glicose 5%	278	50	170	0	0	0	0	0	Solução hipotônica
Glicose 10%	556	100	340	0	0		0	0	
Glicose 50%	2.520	500	1.700	0	0		0	0	
Soro fisiológico 0,45%	154	0		77	77	0	0	0	Solução hipotônica
Soro fisiológico 0,9%	308	0		154	154	0	0	0	Reposição volêmica
Soro fisiológico 3%	1.026	0		513	513	0	0	0	
Soro fisiológico 20%	6.844	0		3.420	3.420	0	0	0	
Ringer Lactato	272	0	9	130	109	4	28	3	
Glicose a 5% + 2 ampolas de $HC0_3$	478	50	170	100	0	0	100	0	Ampola com 50ml de $HC0_3$ contém 50mEq de Na^+ e 50mEq de $HC0_3$

HIPOCALEMIA

A hipopotassemia, ou hipocalemia, é definida como uma concentração sérica de potássio menor do que 3,5 mEq/L. É um distúrbio hidreletrolítico comum e potencialmente fatal quando grave. É provavelmente o distúrbio hidreletrolítico mais comumente encontrado na prática clínica. Sua ocorrência é estimada em 20% nos pacientes internados e em 10-40% naqueles que fazem uso de diuréticos tiazídicos. A causa mais comum é o uso de diuréticos. A ingestão deficiente pode contribuir para hipopotassemia, mas quase nunca é uma causa isolada dessa condição.

Na hipocalemia, as manifestações clínicas apresentam-se geralmente quando o potássio é menor que 2,5 mEq/l. Consistem em mal-estar, fraqueza, parestesias, cãibras, constipação, íleo adinâmico, vômitos e hipotensão. O eletrocardiograma (ECG) pode mostrar achatamento de onda T, onda U proeminente, alargamento do QRS e depressão do segmento ST.

Em geral, a hipocalemia cursa com alcalose metabólica e se emprega KCl para tratamento de reposição oral de potássio; entretanto, nos casos nos quais ela é concomitante com acidose (p. ex., acidose tubular renal), pode ser conveniente administrar potássio na forma de um sal de citrato.

Em algumas condições, há necessidade de reposição parenteral de potássio (Tab. 37.3). As indicações mais claras de terapia urgente com potássio são: uso de digital, paralisia periódica hipocalêmica, paciente com paralisia pela depleção intensa de potássio, hipocalemia grave no pré-operatório de uma cirurgia de emergência e infarto agudo do miocárdio com extrassístoles ventriculares.

Manejo do paciente com hipocalemia severa (em veia central):

- Se for maior do que 2,5 mEq/L sem alterações no ECG: 30 mEq/L em SF (10 mEq/h).
- Se for menor do que 2,5 mEq/L com alterações no ECG: 60 mEq/L em SF (40 mEq/h).
- Em situações de emergência: 200 mEq/L em SF (100 mEq/h) ou *push* de 30 mL de KCl a 10% em 70 mL de SF; infundir em 1 hora por cateter central. Se não tiver acesso central, administrar, por via periférica, 30 mL de KCl 10% em 250 mL de SF em 1 hora. Manter o paciente com monitoração cardíaca contínua, dosando o potássio sérico a cada 4 horas.

TABELA 37.2
Transformação de mEq em gramas

Sódio em mEq	Sódio em mg	NaCl
1 mEq	23 mg	58,3 mg
43 mEq	1 g	2,54 g
17 mEq	0,39 g	1 g

TABELA 37.3
Transformação de mEq em gramas

Potássio em mEq	Potássio em mg	Cloreto de potássio (KCl)
1 mEq	39 mg	74,6 mg
26 mEq	1 g	1,91 g
13 mEq	0,52 g	1 g

HIPERCALEMIA

A hiperpotassemia, ou hipercalemia, é definida pela concentração plasmática do K^+ acima de 5,5 mEq/L. Quando os seus valores ultrapassam 6,5 mEq/L, a hiperpotassemia é potencialmente fatal devido às arritmias que pode desencadear. A sua prevalência em pacientes hospitalizados está entre 1 e 10%. As mais comuns são a insuficiência renal aguda e crônica e as causadas por drogas poupadoras de potássio.

Na hipercalemia, as manifestações clínicas geralmente são observadas com concentração sérica maior do que 6,5 mEq/L, como fraqueza, parestesias, arreflexia, bradicardia, assistolia. A hipercalemia pode ocasionar alterações progressivamente mais graves no ECG: onda T apiculada, prolongamento de PR e achatamento de P e alargamento de QRS.

A primeira medida terapêutica a ser realizada na hiperpotassemia aguda – que é uma emergência médica – é a proteção miocárdica contra arritmias. Para isso, recomenda-se a infusão endovenosa de **gluconato ou cloreto de cálcio a 10%**, pois o cátion cálcio age no potencial de ação da fibra muscular cardíaca, prevenindo as arritmias. Sua ação é imediata, e sua duração, de 1 hora. Essa medida não interfere nos valores séricos de potássio.

A próxima etapa nos quadros emergenciais é **reduzir os níveis de potássio** até níveis seguros, por meio do deslocamento desse íon para o meio intracelular.

- Glicoinsulina: insulina regular humana, 10 UI, diluída em solução glicosada (50 g de glicose). Administrar em 1 h. Controle com glicemia capilar de 15/15 min.
- Bicarbonato de sódio: indicado quando há acidose metabólica associada.
- β-adrenérgicos: nebulização com agonistas β-adrenérgicos, como salbutamol pode ser efetiva.

A seguir, as orientações terapêuticas são direcionadas para a redução do potássio total corporal:

- Poliestireno de cálcio (resinas trocadoras de íons – Sorcal®), 20-40 g, VO, divididos em 4-6 doses diárias. Usar laxante concomitantemente. Pode ser usado na forma de enemas, utilizando-se 50-75 g, dissolvidos em 100 mL de água. O melhor resultado é obtido quando a retenção do enema é mantida por, pelo menos, 30-60 min. Pode-se repetir o procedimento a cada 4 horas.
- Furosemida: diuréticos de alça são capazes de aumentar a excreção renal de potássio. Usar 40-160 mg, EV.
- Diálise: a hemodiálise é mais efetiva em remover potássio do que a diálise peritoneal. Deve ser realizada hemodiálise se outras medidas forem insuficientes e naqueles pacientes com insuficiência renal.

Em paciente com hiperpotassemia crônica, recomenda-se:

- dieta pobre em potássio, evitando frutas secas, nozes, abacate, verduras (espinafre, tomate, cenoura, brócolis, couve-flor, batata), banana, kiwi, laranja, manga, carne e mamão.
- evitar anti-inflamatórios não esteroidais.
- usar diurético tiazídico ou furosemida, se necessário.
- usar bicarbonato de sódio para corrigir a acidose metabólica, se for o caso.

Citrato de potássio

Nome comercial. Litocit®.
Apresentações. Cpr de 540 mg (5 mEq) e 1.080 mg (10 mEq).
Usos. Tratamento de pacientes com acidose tubular renal, litíase renal associada com hipocitratúria ou com hiperuricosúria.
Contraindicação. Hipercalemia.
Posologia. 1-2 mEq/kg/dia, divididos em 3-4 doses.
Modo de administração. VO, junto às refeições para diminuir os efeitos de desconforto gástrico.
Efeitos adversos. Desconforto abdominal, pirose, náuseas, vômitos e diarreia.

Cloreto de potássio

Farmácia popular. Cloreto de potássio.
Apresentação. Xpe-fr de 100 mL com 60 mg/mL.
Nomes comerciais. Clotássio®, Slow K®.
Apresentações. Drg de liberação lenta de 600 mg; fr xpe a 6% de 100 mL.
Uso. Tratamento da hipocalemia.
Contraindicações. Hipercalemia, insuficiência renal (IR).

Posologia

- 40-80 mEq/dia, VO, 3-6 g/dia. Preparações de liberação lenta, como o Slow-K®, apresentam 8 mEq/drg.
- Se for maior do que 2,5 mEq/L sem alteração no ECG: 30 mEq/L em SF (10 mEq/h).
- Se for menor do que 2,5 mEq/L com alteração no ECG: 60 mEq/L em SF (40 mEq/h).
- Em situações de emergência: 200 mEq/L em SF (100 mEq/h) ou *push* de 30 mL de KCl a 10% em 70 mL de SF. Infundir em 1 hora por cateter central.

Modo de administração. A formulação parenteral é para uso EV. Usar em cateter central. Taxa de infusão máxima: 40 mEq/h com diurese > 30 mL/h até, em situações extremas, 100 mEq/h. A apresentação oral deve ser administrada com os alimentos para prevenir o desconforto do trato gastrintestinal (TGI).
Efeitos adversos. Diarreia, náusea, dor abdominal, flatulência, vômito (com a preparação oral). Bradicardia, hipercalemia, dor no local da injeção, fraqueza.

Poliestireno de cálcio

Nome comercial. Sorcal®.
Apresentação. Envelope com 30 g.
Uso. Tratamento da hipercalemia.
Contraindicações. Hipocalemia, doença intestinal obstrutiva.
Posologia. 15-30 g, dose única, ou repetido a cada 4-6 horas. Doses menores, 5-10 g, podem ser usadas no tratamento da hipercalemia crônica 1-3x/dia.
Modo de administração. VO, misturar bem em um copo com líquido antes de ingerir. Pode ser utilizado na forma de enema, utilizando-se 50-75 g, dissolvidos em sorbitol, 50 mL a 70%, mais 150 mL de água (essa solução deve ser mantida no intestino por 30-60 minutos).
Efeitos adversos. Hipocalemia, hipocalcemia, hipomagnesemia, anorexia, consti-

pação, náusea, vômito, impactação fecal, obstrução intestinal.

CÁLCIO

O cálcio é um importante eletrólito, com dois papéis fisiológicos no organismo. No osso, os sais de cálcio são responsáveis pela integridade estrutural do esqueleto; ali estão 98% do cálcio total corporal. No fluido extracelular e no citosol (2%), a concentração de íons cálcio, em geral mantida constante, é criticamente importante na manutenção e no controle de inúmeros processos bioquímicos. Nessa condição, o cálcio atua como segundo mensageiro, mediando efeitos de sinalização de membranas para a liberação de substâncias e de hormônios. Considerando-se um nível sérico de cálcio total de 10 mg/dL, 45% representam a porção não filtrável (ligada à proteína albumina) e 55% correspondem à porção ultrafiltrável, que é a soma do cálcio ionizado (Ca2+) livre (a forma fisiologicamente ativa) e do cálcio complexado com outros ânions, como citrato, bicarbonato e fosfato.

HIPOCALCEMIA

A hipocalcemia é definida como uma diminuição do cálcio plasmático (< 8,5 mg/dL). Nível baixo de cálcio plasmático devido à hipoalbuminemia deve ser excluído pela mensuração do cálcio ionizado. Esse é um exame mais sujeito a erros de dosagem por coleta inadequada do sangue (o garrote eleva a porção ionizada). Os valores de referência são muito variáveis e dependem do *kit* de dosagem utilizado. Uma possibilidade para contornar essa limitação é a correção do cálcio total: para cada 1 g de albumina abaixo de 4 g, deve-se diminuir 0,8 mg/dL do cálcio total. O valor normal do cálcio ionizado é de 4,7-5,3 mg/dL.

O quadro clínico se correlaciona com a magnitude e a rapidez da redução dos níveis de cálcio sérico.

- Sistema neuromuscular: parestesias, sinais de Chvostek e Trousseau, câibras, laringoespasmo, broncoespasmo, tetania, irritabilidade, convulsões, distúrbios neuropsiquiátricos e sintomas extrapiramidais.
- Sistema cardiovascular: prolongamento do intervalo QT, arritmias, hipotensão, insuficiência cardíaca, potencialização da toxicidade digital.
- Sistema osteoarticular: dor, fraturas, osteíte fibrosa, osteomalacia e raquitismo.
- Pele (hipocalcemia crônica): pele seca, eczema, queda de cabelo, unhas quebradiças, anormalidades na dentição, catarata subcapsular.

O tratamento dos indivíduos com hipocalcemia deve ser orientado para a causa e gravidade desse distúrbio eletrolítico. Uma medida básica é a reposição de cálcio. Aqueles com hipocalcemia leve, crônica e assintomática devem receber cálcio oral (carbonato, acetato, citrato, gluconato ou lactato de cálcio), 500 mg a 4 g, três vezes ao dia, e vitamina D (calcitriol), 0,25-0,5 μg/dia, para aumentar a absorção; o cálcio oral deve ser administrado entre as refeições, pois o cálcio pode ligar-se aos compostos fosfato e oxalato presentes na dieta e, com isso, não ser absorvido. Aqueles com níveis bastante reduzidos, inferiores a < 7,5 mg/dL, sintomáticos e agudos devem receber cálcio parenteral (gluconato de cálcio 10%, 1-2 ampolas diluídas em 50-100 mL de SG 5%, EV, em 10 min) até cessarem os sintomas ou até os níveis de cálcio se tornarem aceitáveis (Tab. 37.4).

O carbonato de cálcio será discutido no Capítulo 38, "Fármacos utilizados no metabolismo do cálcio e do fósforo".

TABELA 37.4
Transformação de mEq em gramas

Cálcio em mEq	Cálcio em mg
1 mEq	20 mg
50 mEq	1 g

Gluconato de cálcio

Nome comercial. Solução injetável de gluconato de cálcio a 10%®.
Apresentação. Amp de 5 ou 10 mL (0,5 mEq/mL).
Usos. Hipocalcemia, hipercalemia ou hipermagnesemia com alterações eletrocardiográficas, intoxicação por bloqueadores dos canais de cálcio, mal convulsivo.
Contraindicações. Hipercalcemia, toxicidade por digital, fibrilação ventricular (FV) durante a ressuscitação cardíaca.

Posologia

- Ataque: 20 mL da solução a 10% em 10 min (amp não diluída).
- Manutenção: 125 mL/h da diluição (= 125 μgt/min).

Modo de administração. EV. Diluir 5 mEq com SG 5% ou SF 0,9% até completar 250 mL.
Efeitos adversos. Arritmia, bradicardia, assistolia, hipotensão, vasodilatação, síncope; cefaleia, confusão mental, tontura, letargia, fraqueza; hipofosfatemia, hipercalciúria, hipomagnesemia; constipação, náusea, vômito, boca seca.

Comentários

- Não deve ser usado via IM pelo risco de formação de abscesso no local da injeção.

HIPERCALCEMIA

A hipercalcemia se refere ao estado de aumento de cálcio sérico (> 10,5 mg/dL). É um problema comum na atenção primária, cujo diagnóstico é feito principalmente de forma incidental em indivíduos assintomáticos; no entanto, níveis excessivamente altos acarretam risco de vida. As causas mais comuns, que respondem por mais de 90%, são hiperparatireoidismo e malignidade. As demais etiologias para a hipercalcemia são raras.

A intensidade dos sintomas varia com o grau de elevação do cálcio e com a velocidade de instalação, mas esse paralelismo nem sempre está presente. Os pacientes com hipercalcemia leve (10,5-12 mg/dL), frequentemente com hiperparatireoidismo primário, podem ser assintomáticos. Aqueles com hipercalcemia moderada (> 12 mg/dL) podem apresentar-se com sintomas vagos de fadiga, depressão, anorexia, náuseas, vômitos, constipação, úlcera péptica, polidipsia e poliúria (indução de diabete insípido nefrogênico), nefrolitíase (pela hipercalciúria), nefrocalcinose, calcificações ectópicas, hipertensão arterial sistêmica, fraqueza muscular, osteoporose, parestesias, cãibras, hiporreflexia. Quadros mais graves (> 16 mg/dL) podem se apresentar com arritmias cardíacas (onda T apiculada, desaparecimento das ondas P, alargamento do QRS), confusão mental e coma. Há potencialização da intoxicação digitálica.

A decisão de iniciar e de como realizar o tratamento dos indivíduos com hipercalcemia depende dos sintomas apresentados por eles e dos níveis de cálcio plasmático. Aqueles assintomáticos e com níveis de cálcio levemente aumentados não se beneficiam da normalização do cálcio plasmático. Mas aqueles com níveis > 12 mg/dL e sintomáticos devem ser imediata e agressivamente tratados.

Medidas gerais (redução do cálcio plasmático):

- Reidratação com SF 0,9%, conforme a necessidade. Na hipercalcemia grave, reidratação agressiva EV.

- Diuréticos de alça (para aumentar a excreção renal de cálcio): furosemida, 20-40 mg, EV, após hidratação para reduzir o cálcio sérico se ainda necessário.
- Diálise: para os casos associados à insuficiência renal, refratários e com risco de vida.

Medidas específicas (redução da reabsorção óssea):

- Bifosfonatos – estão indicados em casos de hipercalcemia associada à malignidade. Apresentam eficácia menor no hiperparatireoidismo primário. Pamidronato, 90 mg, diluídos em 250-1.000 mL de SF 0,9%, EV, em 2-4 h em infusão única, podendo ser repetido em 28 dias. Clodronato, 300 mg, EV, em 2h, 1x/dia, durante 5 dias é uma alternativa.
- Plicamicina (mitramicina) – indicada para correção rápida da hipercalcemia, principalmente se associada à malignidade – 15-25 μg/kg/dia, em 50 mL SG 5%, em 6 h, podendo ser repetida em 24-48 h. Esse agente é um inibidor da síntese de RNA dos osteoclastos.
- Calcitonina – indicada em casos de hipercalcemia associada à malignidade, para pacientes com insuficiência renal e quando há contraindicação para o uso de bifosfonatos – 4-8 UI/kg, IM ou SC, de 6/6 ou 12/12 h.
- Glicocorticoide – indicado em caso de malignidades hematológicas, toxicidade por vitamina D e doenças granulomatosas – hidrocortisona, 300 mg, EV, 1x/dia, por 3-5 dias; ou prednisona, 10-30 mg, VO, 1x/dia.

FÓSFORO

Aproximadamente 60% da ingestão de fósforo, que pode variar de 800-1.500 mg/dia em uma dieta normal, é absorvida pelo intestino, e uma quantidade equivalente é excretada pelo rim, mantendo o balanço neutro. As fontes dietéticas mais importantes de fósforo são os produtos lácteos, grãos, oleaginosas e carnes. O fósforo plasmático e intracelular exerce importante papel em vários processos metabólicos, envolvendo metabolismo intermediário e mecanismos de transporte de energia, permitindo que nucleotídeos e intermediários fosforilados possam prover a célula com energia estocada. Os fosfolipídeos são os maiores constituintes das membranas celulares, e a fosforilação de proteínas é um importante meio de regular suas funções. O fosfato orgânico é o principal ânion intracelular.

Do total de fósforo do organismo, 90% reside no esqueleto e nos dentes e 10% nos tecidos moles. No plasma, é encontrado na forma de fosfato inorgânico (< 0,2% do total) – essa pequena parcela é a responsável pela regulação do seu metabolismo.

O produto das concentrações de cálcio e de fósforo séricos tende a ser constante já que o aumento de um desses íons leva a uma redução recíproca do outro, ajuste esse a ser realizado pelo paratormônio (PTH). Um aumento agudo na concentração de fósforo sérico produz uma queda transitória na concentração de cálcio ionizado e uma estimulação da secreção de PTH, que, por sua vez, reduz o limiar para reabsorção tubular renal de fósforo, reajustando as concentrações séricas de ambos os íons.

HIPOFOSFATEMIA

A hiposfosfatemia é caracterizada por valores de fosfato sérico < 2,8 mg/dL. É um distúrbio relativamente comum em pacientes admitidos em hospitais (0,25-15%) e que pode ocorrer mesmo na presença de estoques normais de fósforo. Os mecanismos que envolvem o desvio

de fósforo para o meio intracelular são os mais comuns. O alcoolismo é uma das causas de hipofosfatemia. A deficiência de magnésio frequentemente coexiste e deve ser tratada simultaneamente.

Os sintomas de hipofosfatemia aparecem geralmente com fósforo < 1,0 mg/dL e incluem manifestações:

- Hematológicas: hemólise, trombocitopenia, disfunção dos leucócitos, disfunção plaquetária.
- Neurológicas: encefalopatia, parestesias, convulsões, ataxia, tremores, coma.
- Musculares: rabdomiólise, miopatia proximal.
- Ósseas: osteomalacia ou raquitismo.
- Renais: acidose metabólica hiperclorêmica, hipercalciúria, hipermagnesiúria.
- Cardíacas: insuficiência cardíaca.

O quadro clínico deve orientar a forma de reposição de fósforo quando a sua deficiência estiver instalada:

- Hipofosfatemia leve a moderada (1-2 mg/dL): suplementação com alimentos ricos em fósforo (leite e derivados) ou suplementos orais na dose de 1-3,5 g/dia.
- Hipofosfatemia grave (< 1,0 mg/dL e/ou sintomática); administração EV.

A reposição EV de fósforo implica um alto risco de hipocalcemia grave, e, por isso, essa via de administração deve ser reservada para aqueles com sintomas graves ou com via oral não disponível.

Fósforo

Nome comercial. Fosfato monopotássico 0,8 g + Fosfato dissódico 0,2 g + água destilada 25 mL.
Apresentação. 1 mL contém 40 mg ou 0,75 mEq.
Uso. Hipofosfatemia.

Posologia

- Na *hipofosfatemia moderada*: 15 mg/kg do elemento fósforo por dia em doses divididas (3-4x/dia), VO ou sonda.
- Na *hipofosfatemia grave*: iniciar a reposição com 0,08 mEq/kg (2,5 mg/kg) na hipofosfatemia recente e não complicada e 0,16 mEq/kg (5 mg/kg) se for prolongada ou de múltiplas causas. As doses iniciais devem ser 25-50% superiores, se o paciente for sintomático, e inferiores, se houver hipocalcemia. Para diminuir os riscos, não se deve ultrapassar 0,25 mEq/kg (7,5 mg/kg) por dose.

Modo de administração. VO ou EV.
Efeitos adversos. Hiperfosfatemia com deposição metastática de cálcio, hipocalcemia, hiperpotassemia (sais contendo potássio), diarreia, desidratação e hipernatremia (diurese osmótica), hipotensão, perda de função renal.

Comentários

- A hipopotassemia e a hipomagnesemia frequentemente coexistem com a hipofosfatemia.
- O fósforo pode sofrer variações rápidas e importantes por redistribuição compartimental, por isso a sua reposição não pode obedecer a fórmulas rígidas, e a resposta terapêutica necessita de determinações laboratoriais frequentes.

HIPERFOSFATEMIA

A hiperfosfatemia é caracterizada por valores de fosfato sérico > 4,5 mg/dL. A insuficiência renal é a causa mais comum.

Os sintomas são secundários à **hipocalcemia** associada. O fosfato inibe a conversão renal para a forma ativa de vitamina D; esta passa, então, a ser produzida

em menor quantidade. A presença de um produto cálcio x fósforo maior do que 70 resulta em um maior risco de deposição de cálcio nos tecidos moles, o que diminui os níveis de cálcio sérico. A hipocalcemia também pode ocorrer na elevação rápida do fósforo sérico.

No tratamento da hiperfosfatemia, deve-se tratar a causa específica, suspender eventual suplementação de fósforo (caso seja essa a causa) e reduzir a ingestão proteica. Nos quadros de instalação aguda, é recomendada a hidratação parenteral e a hemodiálise em casos de insuficiência renal ou cardíaca. Na insuficiência renal crônica, são utilizados os quelantes de fósforo, como carbonato de cálcio (0,7-1,4 g/dia), acetato de cálcio (1-2 g/dia) ou sevelamer, durante as refeições proteicas, para diminuir sua absorção intestinal. O sevelamer pode ser utilizado na dose de 800-1.200 mg/dia durante as refeições proteicas. O hidróxido de alumínio, antes amplamente utilizado, tem seu uso diminuído no cenário da insuficiência renal crônica devido ao risco de toxicidade. Esses fármacos são discutidos no Capítulo 38, "Fármacos utilizados nos distúrbios do cálcio e do fósforo".

MAGNÉSIO

O magnésio, segundo cátion intracelular mais abundante após o potássio, é um cofator essencial na função de uma variedade de enzimas. Todas as enzimas que se utilizam de ATP requerem magnésio para formação de substrato; a fosforilação oxidativa, a glicólise, a transcrição de DNA e a síntese de proteínas dependem, portanto, do magnésio.

Aproximadamente 50% do magnésio corporal se encontra no tecido ósseo e nos tecidos moles; o restante encontra-se no meio intracelular (45%) e extracelular (5%). Considerando-se um nível sérico de magnésio total de 1,8-3,0 mg/dL, 30% estão ligados à proteína e 70% são filtrados pelo rim (55% de magnésio livre e 15% complexado com outros ânions). Normalmente, apenas 3% do que é filtrado aparece na urina e, portanto, 97% são reabsorvidos pelos túbulos renais. O rim é o órgão que melhor regula o metabolismo do magnésio. Diferentemente do cálcio e do fósforo, o controle hormonal do magnésio parece ter pouca importância fisiológica.

HIPOMAGNESEMIA

Este distúrbio hidreletrolítico, mais comum em pacientes hospitalizados (principalmente nos criticamente enfermos), é definido pela concentração plasmática de magnésio inferior a 1,5 mEq/L.

O diabete melito é a causa mais comum, provavelmente secundária à glicosúria e à diurese osmótica dos estados cetoacidóticos. A hipomagnesemia é comum nos pacientes internados nas unidades de cuidados intensivos, especialmente naqueles com sepse e recebendo altas doses de diuréticos. Os distúrbios eletrolíticos que frequentemente acompanham a hipomagnesemia são a **hipocalcemia** e a **hipopotassemia.**

As principais manifestações clínicas da hipomagnesemia (Mg < 1,5 mEq/L) são semelhantes àquelas vistas no paciente com hipocalcemia, incluindo hiper-reflexia, espasmos, tetania, convulsões e sinais de Chvostek e Trousseau. Esses sinais e sintomas podem ocorrer na ausência de hipocalcemia grave.

O quadro clínico deve orientar a forma de reposição de magnésio quando a sua deficiência estiver instalada:

- Hipomagnesemia assintomática ou crônica: deve ser estimulada a dieta rica em magnésio e, se necessária, a suplementação de magnésio VO (300-600 mg/dia) (Tabs. 37.5 e 37.6).

- Hipomagnesemia sintomática: infusão de sulfato de magnésio EV (Tabs. 37.5 e 37.6). A dose EV pode ser de 1-1,5 mEq/kg de magnésio dada no primeiro dia e, após 0,5-1,0 mEq/kg diariamente até a concentração plasmática permanecer normal. As preparações parenterais de sulfato de Mg são em geral disponíveis na concentração de 10 ou 50%. Usando ampolas de 50% como $MgS0_4 . 7H_20$, 1g de $MgS0_4$ contém 8,1 mEq (98,7 mg) de magnésio parenteral. O sulfato de Mg é doloroso e, quando usado por via venosa, deve ser diluído e administrado em 5-10 minutos. Em situações de emergência, 1-2 g de $MgS0_4$ (8,1-16,2 mEq) podem ser usados endovenosamente, diluídos em 50 mL de SG ou SF. A correção do potássio e do cálcio pode ser feita com a reposição desses elementos. Entretanto, o tratamento somente será efetivo após a correção do magnésio.

HIPERMAGNESEMIA

Define-se a hipermagnesemia como a elevação dos níveis de magnésio acima de 3 mg/dL. É um distúrbio menos comum e muitas vezes de origem iatrogênica. A insuficiência renal e o abuso de antiácidos e laxantes são as causas mais comuns.

As principais manifestações da hipermagnesemia são os sintomas neuromusculares (como hiporreflexia) e gastrintestinais (como náuseas e vômitos), quando os níveis séricos ainda encontram-se abaixo de 4 mEq/L. A **elevação do potássio** sérico é frequentemente associada à hipermagnesemia.

Normalmente a hipermagnesemia não necessita de nenhum tratamento, especialmente nos pacientes com função renal normal. As orientações terapêuticas estão listadas abaixo:

- Suspender compostos contendo magnésio, se estiverem em uso.
- O cálcio é um antagonista do magnésio e pode ser administrado – 1-2 ampolas na forma de gluconato de cálcio EV.
- Hemodiálise ou diálise peritoneal é indicada somente em casos de hipermagnesemia grave em pacientes com insuficiência renal.

ACIDOSE METABÓLICA

A acidose metabólica corresponde a um estado de diminuição primária de HCO_3^- (< 22 mEq/L) no sangue, o que se traduz por um pH < 7,35.

Esse distúrbio acidobásico pode resultar de três mecanismos diferentes:

- Ganho de ácidos por aumento da produção endógena, administração exógena ou diminuição da excreção renal.
- Perda renal ou digestiva de HCO_3^-.
- Ganho de cloro.

Na acidose metabólica crônica, pode ocorrer retardo de crescimento na criança. O tamponamento ósseo do excesso de H^+ pode levar à desmineralização óssea e ao raquitismo consequentemente. As acidoses metabólicas inorgânicas frequentemente se apresentam com **hipercalemia** (em média 0,5-0,6 mEq/L de aumento na concentração de K^+ para cada 0,10 unidade de queda no pH). A presença de hipocalemia na vigência de acidose metabólica reflete um déficit importante de K^+, cuja reposição deve ser iniciada simultaneamente à correção da acidose.

Quanto ao tratamento, sempre que possível, deve-se eliminar a causa básica. O emprego de base exógena deve ser individualizado. A base mais utilizada é o bicarbonato de sódio ($NaHCO_3$); uma alternativa é o citrato de potássio (contraindicado na IR devido à sobrecarga de K^+, que deve ser evitada nesses pacientes, e devido ao fato de o citrato aumentar a ab-

TABELA 37.5
Nomes comerciais e suas apresentações para os compostos de magnésio

Composto	Nomes comerciais	Apresentações
Carbonato de magnésio	Bisuisan®, Magnésia bisurada® (associado com bicarbonato de sódio e carbonato de sódio)	Envelope com pó 5 g
Hidróxido de magnésio	Leite de magnésia®, Leite de magnésia de phillips®	Sol com 80 mg/mL e com 400 mg/mL
Pidolato de magnésio	Pidomag®	Flaconetes de 10 mL com 1,5 g
Sulfato de magnésio	Sulfato de magnésio®, Magnoston®	Amp 10 mL 10% Amp 10 mL 50%
	Sal de Andrews®	Envelope com 5 g, frasco de 100 g

TABELA 37.6
Transformação de mEq em gramas

Magnésio em mEq	Magnésio em mg	Sulfato de magnésio
82 mEq	1 g	10,2 g $MgSO4.7H_2O$
1 mEq	12 mg	0,12 g Mg SO4. $7H_2O$

sorção de alumínio, que é potencialmente tóxico na IR).

O $NaHCO_3$ está indicado quando houver queda de pH abaixo de 7,1, geralmente com HCO_3^- menor do que 10 mEq/L, especialmente nos casos crônicos e quando a acidose é por perda de HCO_3^- ou ganho de Cl com *anion gap* normal ou hiperclorêmica. Na acidose metabólica com *anion gap* elevado, o $NaHCO_3$ não está indicado, exceto em casos especiais.

As complicações relacionadas ao uso de bicarbonato incluem hipernatremia, aumento da osmolaridade plasmática, hipocalemia, desvio da curva de dissociação de oxigênio/hemoglobina, acidose respiratória paradoxal.

Bicarbonato de sódio

Nome comercial. Bicarbonato de sódio®.

Apresentações. Amp de 20 mL a 8,4%. pó 100 g.

Usos. Reposição de bicarbonato em quadros de acidose metabólica por perda de bicarbonato (diarreia, fístulas gastrintestinais baixas). Tratamento da hipercalemia aguda. Alcalinização da urina. Uso crônico na IR crônica e na acidose tubular renal. Prevenção na nefropatia por contraste.

Posologia

- *Alcalinização da urina*: 0,5-1,5 mEq/kg, infundidos em 4-8 h, repetidos a cada 6 h.
- *Acidose tubular renal*: 1-3 mEq/kg/dia.
- *Hipercalemia aguda*: 1 amp a 8,4%, em 5 min; repetir em 10-15 min se alterações eletrocardiográficas persistirem.

Modo de administração. EV. A diluição é desnecessária ou feita com igual volume de solução compatível. Pode ser usado por VO no tratamento de acidose tubular renal na forma de pó ou cápsulas de manipulação.

Efeitos adversos. Pode causar náuseas, desconforto abdominal, vômitos, sobrecarga de sódio, alcalose metabólica, hipertensão, congestão, piora da insuficiência

cardíaca congestiva (ICC), edema agudo de pulmão, tetania, convulsão.

Comentários

- 84 mg de bicarbonato de sódio (1 mL da solução 8,4%) equivalem a 1 mEq de Na^+ ou 1 mEq de HCO_3^-.
- 10 mg de bicarbonato de sódio (1 mL da solução 10%) equivalem a 1,2 mEq de HCO_3^-.
- 5 mg de bicarbonato de sódio (1 mL da solução 5%) equivalem a 0,6 mEq de HCO_3^-.
- Cada 1 g de bicarbonato de sódio equivale a 12 mEq de Na^+ ou 12 mEq de HCO_3^-.

REFERÊNCIAS

Adrogue HJ, Madias NE. Primary care: hyponatremia. N Engl J Med. 2000;342(21):1581-1589.

Bushinsky D. Disorders of Magnesium Homeostasis. In: Greenberg A. Primer on kidney disease. 4th ed. San Diego: Academic Press; 2005. p. 120-30.

Carroll MF, Schade DS. A practical approach to hypercalcemia. Am Fam Physician. 2003;167(9):1959-66.

Garces EO, Thomé FS, Balbinotto A, Rech C, Barros E. Nefrologia. In: Stefani SD, Barros E. Clínica médica. 3. ed. Porto Alegre: Artmed; 2008. p. 395-444.

Gennari FJ. Hypokalemia. N Engl J Med. 1998;339(7):451-8.

Gluck SL. Acid-base. Lancet. 1998;35(9126):474-9.

Graciano ML, Lugon JR. Hipopotassemia. In: Barros E, Gonçalves LF. Nefrologia no consultório. Porto Alegre: Artmed; 2007. p. 125-44.

Kumar S, Berl T. Sodium. Lancet. 1998;352(9123):220-8.

Lacy CF, Armstrong LL, Goldman MP, Lance LL. Drug information handbook international. 17th ed. Ohio: Lexi-Comp.; 2008-2009.

Seguro AC, Zatz R. Distúrbios da tonicidade do meio interno: regulação do balanço de água. In: Zatz R. Fisiopatologia renal 1. ed. São Paulo: Atheneu; 2000. cap. 11, p. 189-208.

Seguro AC. Hiperpotassemia. In: Barros E, Gonçalves LF. Nefrologia no consultório. Porto Alegre: Artmed; 2007. p. 145-52.

Skorecki K, Ausiello D. Disorders of sodium and water homeostasis. In: Goldman L, Ausiello D. Cecil medicine. 23rd ed. Philadelphia: Elsevier; 2008. p. 820-39.

Stuart W, Smellie A, Heald A. Hyponatraemia and hypernatraemia: pitfalls in testing. BMJ. 2007;334(7591):473-6.

Sweetman SC. Martindale guía completa de consulta fármaco-terapéutica. 2. ed. Barcelona: Pharma; 2006.

Weisinger JR, Bellorin-Font E. Magnesium and phosphorus. Lancet. 1998;352(9125):391-6.

38 FÁRMACOS MODULADORES DO METABOLISMO DO CÁLCIO E DO FÓSFORO

Cristina Karohl
Jordana de Fraga Guimarães

A homeostase do cálcio e do fósforo é regulada por hormônios que interagem com os rins, o intestino e os ossos. Participam dessa regulação o paratormônio (PTH), secretado pela glândula paratireoide; a vitamina D, cuja forma ativa é sintetizada nos rins; e a calcitonina, secretada pela glândula tireoide. A Tabela 38.1 resume as principais ações fisiológicas desses hormônios.

Os principais distúrbios do metabolismo do cálcio e do fósforo são:

- osteoporose
- hiperparatireoidismo primário e secundário
- hipoparatireoidismo
- hipercalcemia do câncer
- deficiências de vitamina D (p. ex., raquitismo e osteomalacia)

OSTEOPOROSE

A osteoporose é um dos principais distúrbios associados ao envelhecimento, ocorrendo, na maioria dos casos, sem apresentar sintomas. Essa doen-

TABELA 38.1
Ações dos principais hormônios reguladores da calcemia e da fosfatemia

Hormônio	Osso	Rim	Intestino	Cálcio sérico	Fósforo sérico
PTH	Aumento da reabsorção de cálcio e fósforo	Aumento da reabsorção de cálcio Diminuição da reabsorção de fósforo	Efeito indireto por aumentar a conversão renal de vitamina D para a forma ativa	Aumento	Diminuição
Vitamina D	Regulação da formação óssea	Aumento da conversão da vitamina D ativa Aumento da reabsorção de cálcio e fósforo	Aumento da absorção de cálcio e fósforo	Aumento	Aumento

Obs.: a calcitonina tende a diminuir a concentração de cálcio e, em geral, tem efeitos opostos aos do PTH. Entretanto, o seu papel no metabolismo do cálcio é bem inferior ao do PTH.

ça tem adquirido grande importância no contexto epidemiológico e de saúde pública em função do aumento da expectativa de vida e, consequentemente, do número de idosos.

É definida por uma redução da massa óssea (densitometria óssea com escore T ≤ -2,5) e alteração da microarquitetura, resultando no comprometimento da resistência óssea e predispondo a um maior risco de fraturas. As fraturas mais comuns, em ordem decrescente de frequência, são de vértebras, de punho e de quadril, essa última apresentando maior morbidade.

O rastreamento com densitometria óssea tem sido preconizado para mulheres pós-menopausa com ≥ 65 anos, para mulheres com < 65 anos que apresentem fatores de risco e para homens ou mulheres com história de fratura por fragilidade óssea ou causas secundárias.

A perda de massa óssea é mais frequente com o aumento da idade. Nas mulheres, a perda da função ovariana na menopausa precipita rápida perda de osso. Também o uso crônico de corticosteroides e o hipercortisolismo associado à síndrome de Cushing estão entre as causas mais importantes de osteoporose.

A prevenção e o tratamento da osteoporose consistem em medidas:

- não farmacológicas
- uso de medicamentos

O manejo não farmacológico inclui adequada ingestão de calorias (para evitar desnutrição), de cálcio e de vitamina D, prática de exercícios físicos regulares aeróbicos e com sobrecarga, mudanças no estilo de vida – que incluem evitar o fumo e o álcool –, correção de problemas visuais, revisão da prescrição de fármacos que causam hipotensão postural e/ou sedação e segurança do ambiente (especialmente carpetes e iluminação).

O tratamento farmacológico da osteoporose é indicado para mulheres e homens com osteoporose ou com alto risco para a doença.

Para as mulheres, a prevenção e o tratamento da osteoporose era, até recentemente, restrito à terapia de reposição hormonal (TRH). Nos últimos 10 anos, surgiram novos fármacos, como os bifosfonatos (alendronato, risedronato e ibandronato), os moduladores seletivos dos receptores de estrogênio (raloxifeno) e os hormônios exógenos (calcitonina e PTH).

A TRH comprovadamente reduz a perda óssea e induz pequenos aumentos na massa óssea, ao bloquear a sinalização das citocinas aos osteoclastos. A redução do risco de fraturas, incluindo as de quadril, é da ordem de 50%. Esse benefício é maior entre as pacientes que iniciaram a terapia precocemente e a utilizam por longos períodos de tempo; após a suspensão, no entanto, esse benefício diminui e desaparece após 10 anos.

Devido ao risco de eventos cardiovasculares e de outros desfechos mórbidos (ver Capítulo 28 “Terapia hormonal no climatério”), a TRH somente está indicada para prevenção e/ou tratamento da osteoporose quando as pacientes apresentam sintomas vasomotores decorrentes da menopausa e contraindicações ou não tolerância a outras alternativas farmacológicas.

Diversos estudos mostraram que a ingestão de cálcio mais vitamina D pode reduzir a perda óssea, incluindo o risco de fraturas – foi observada uma diminuição de cerca de 30-40% no risco de fraturas de quadril.

HIPERPARATIREOIDISMO PRIMÁRIO

O hiperparatireoidismo primário e as doenças neoplásicas são as principais causas de hipercalcemia. O hiperparatireoidismo primário é uma desordem relativamente comum, com uma taxa de incidência de 1 para 500 ou 1.000 indivíduos. Ocorre mais frequentemente na sexta década de vida, mas pode ser diagnosticada em qualquer faixa etária.

A hipercalcemia do hiperparatireoidismo primário resulta da secreção excessiva de paratormônio por uma ou mais glândulas da paratireoide, causando aumento da reabsorção óssea. Esse distúrbio é causado por:

- adenoma solitário em 80% dos casos;
- hiperplasia das paratireoides em 15-20%;
- carcinoma da paratireoide em cerca de 0,5%.

As principais manifestações do hiperparatireoidismo primário são comprometimento ósseo e renal. No entanto, a maior parte dos indivíduos são assintomáticos ou pouco sintomáticos, e seu diagnóstico ocorre por acaso em exames de cálcio sérico ou de avaliação da massa óssea. A doença óssea é denominada de osteíte fibrosa cística e é caracterizada pela presença de reabsorção subperióstea das falanges distais, uma aparência de "sal e pimenta" do crânio, redução da densidade óssea, presença de cistos e/ou tumor marrom nos ossos. Nos rins, ela se manifesta por nefrolitíase e, menos comumente, por nefrocalcinose. Muitos pacientes podem ter sintomas secundários à hipercalcemia, como fadiga, fraqueza, depressão leve, dor abdominal e constipação. Outras manifestações são menos comuns nos dias de hoje, como úlcera péptica, pancreatite, miopatia e calcificações cardiovasculares.

O diagnóstico consiste em exames laboratoriais, como níveis séricos elevados de PTH e cálcio e diminuídos de fósforo. Importante dosar 25-hidroxivitamina D nos pacientes assintomáticos com cálcio normal, pois a deficiência dessa vitamina é comum, e sua reposição pode levar à normalização dos níveis de PTH.

O tratamento dessa condição pode incluir terapia medicamentosa ou cirúrgica, cujas indicações são motivos de discordância sobre a melhor alternativa. Estudos clínicos de duração prolongada são necessários para determinar o melhor tratamento. A cirurgia é indicada nos casos de pacientes com:

- menos de 50 anos
- presença de hipercalcemia ou hipercalciúria
- doença óssea
- comprometimento renal
- progressão da doença

O tratamento não cirúrgico inclui medidas de prevenção e tratamento. A terapia de reposição hormonal pode ser útil para as mulheres pós-menopausa, no entanto não deve ser a primeira escolha, devido aos riscos dessa terapia. Os bifosfonatos, por inibirem a reabsorção óssea, podem ser indicados nos pacientes com redução da massa óssea e não candidatos à cirurgia. No futuro, os calcimiméticos podem ser uma opção de tratamento, no entanto faltam estudos clínicos para sua indicação.

HIPERPARATIREOIDISMO SECUNDÁRIO

O hiperparatireoidismo secundário ocorre na maioria dos pacientes com doença renal crônica estando ou não em terapia dialítica.

Os principais fatores associados com sua patogênese são:

- hipocalcemia
- retenção de fosfato e hiperfosfatemia
- deficiência de calcitriol

Mais recentemente, o FGF-23, um fator de crescimento dos fibroblastos, também tem sido implicado. O hiperparatireoidismo secundário é uma desordem progressiva e caracteriza-se por níveis persistentemente elevados de PTH. Com a evolução da doença, hiperplasia e nódulos são observados nas paratireoides. As principais manifestações clínicas são:

- dor óssea e articular
- deformidades
- mialgia
- risco aumentado de fraturas
- progressiva incapacidade de locomover-se e realizar tarefas diárias, afetando a qualidade de vida

Além disso, ele é associado com a presença de calcificações extraósseas, principalmente vasculares, e com uma maior mortalidade.

A prevenção e o tratamento incluem medidas de:

- restrição de fósforo na dieta
- uso de quelantes intestinais de fósforo
- uso de calcitriol ou análogos da vitamina D
- uso de calcimiméticos
- paratireoidectomia (pode ser necessária em casos resistentes ao tratamento)

COMPOSTOS DE CÁLCIO

Os medicamentos contendo cálcio são utilizados principalmente como suplementos ou, nos casos da doença renal crônica (DRC), também como quelantes intestinais de fósforo. O cálcio é comercializado em diferentes composi-

ções (carbonato, acetato, citrato, lactato, entre outras) e é, em geral, associado com outras medicações, como vitamina D.

A fonte preferível de cálcio são os alimentos ricos nesse elemento, como o leite e os laticínios, porém muitos pacientes necessitam de suplementação, principalmente idosos institucionalizados. A dose diária recomendada de cálcio elemento (dieta e suplemento) para prevenção e tratamento da osteoporose é de:

- Indivíduos ≤ 50 anos = 1.000 mg/dia
- Indivíduos com mais de 50 anos ou mulheres pós menopausa = 1.200 a 1.500 mg/dia

Apesar da disponibilidade de diferentes tipos comerciais de compostos de cálcio, os mais utilizados para a osteoporose são o carbonato e o citrato de cálcio.

Na DRC, a administração de sais de cálcio é indicada como suplemento, nos casos de hipocalcemia, e como quelante intestinal de fósforo. Quando usados para correção de hipocalcemia, a medicação deve ser ingerida preferencialmente fora das refeições. Como quelante de fósforo, deve ser tomado junto às refeições, com o objetivo de ligar-se ao fosfato dos alimentos, evitando sua absorção no intestino. A dose máxima de cálcio elementar recomendada na DRC não deveria exceder 2.000 mg/dia entre dieta e cálcio administrado. As formulações usadas são o carbonato ou o acetato de cálcio não associados com outras drogas, como vitamina D. O carbonato de cálcio pode ser usado em pó ou em comprimidos de 500 mg. O citrato de cálcio não deve ser administrado nesses pacientes, pois facilita a absorção intestinal de alumínio.

Nomes comerciais e apresentações. Ver Tabela 38.2.

Usos. Ver Tabela 38.2

Contraindicações. Hipercalcemia, hiperparatireoidismo primário, hipercalciúria grave, hipofosfatemia, sarcoidose, nefrocalcinose, nefrolitíase. Na DRC, os compostos de cálcio associados a outros fármacos, como vitamina D, bifosfonatos ou outras vitaminas, não devem ser administrados. As formulações recomendadas são o carbonato de cálcio como suplemento ou como quelante do fósforo.

Posologia. Ver Tabela 38.2.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção*: é adequada a partir do trato gastrintestinal (TGI). A administração fora das refeições aumenta a absorção de cálcio no intestino. Cerca de 25% do cálcio ionizável é absorvido no TGI.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: 45%.
- *Eliminação*: urina (20%) e fezes (80%).

Efeitos adversos. Cefaleia, hipofosfatemia, hipercalcemia, constipação, diarreia, náusea, vômito, anorexia, dor abdominal, flatulência, xerostomia.

Interações. A toxicidade pelos digitálicos pode ser aumentada (monitorar com eletrocardiograma – ECG e nível sérico de cálcio). A absorção dos bifosfonatos, do T4, das preparações de ferro, da tetraciclina e das quinolonas pode ser reduzida se administrados com o cálcio (espaçar a

TABELA 38.2
Formulações comerciais de sais de cálcio

Composto	Nome comercial	Apresentação	Uso	Posologia	Comentários
Carbonato de cálcio	Calsan®, Os-cal®	Cpr 400 e 500 mg Envelopes com 60 g de pó	Suplementação de cálcio, osteoporose, osteomalacia, hipoparatireoidismo, raquitismo, doença renal crônica	Suplemento: 1.000 - 4.000 mg/dia (preferencialmente em 3 tomadas)	Tomar nas refeições como quelante intestinal de fósforo
Carbonato de cálcio associado	Alendil cálcio D® (com alendronato, 70 mg, e colecalciferol, 200 UI), Calcium D3® (com colecalciferol, 200 UI), Caldê® (com colecalciferol, 400 UI), Caltrate 600 + D® (com colecalciferol, 200 UI), Caltrate 600 + M® (com colecalciferol, 200 UI, zinco, cobre, magnésio, manganês e boro), Maxicalc® (com ergocalciferol, 200 ou 400 UI), Nutrical D® (carbonato de cálcio de ostra e colecaciferol), Nutricálcio D® (com colecalciferol), Oscal 500 + D® (com colecalciferol 125 UI).	Cpr de 500 e 600 mg de carbonato de cálcio	Osteoporose, osteomalacia, hipoparatireoidismo, raquitismo	Adultos: 1 cpr/1-2x/dia, VO; crianças: 1/2-1 cpr/dia, VO	Administrar fora das refeições para aumentar a absorção; não deve ser administrado com alimentos ricos em fibras, porque podem interferir na absorção
Citrato de cálcio	Miocalven®, Miocalven D®	Cpr de 200 mg Sachês de 4 g com 500 mg de cálcio e 200 UI de colecalciferol	Osteoporose, osteomalacia, hipoparatireoidismo, raquitismo	1 sachê/1-2x/dia; 1 cpr/4x/dia, VO	Pode ser administrado a qualquer hora do dia, independentemente das refeições

(continua)

TABELA 38.2 (continuação)
Formulações comerciais de sais de cálcio

Composto	Nome comercial	Apresentação	Uso	Posologia	Comentários
Fosfato de cálcio	Calcifix B12®, Kalyamon B12®, Osteonutri®	Fr com 300 mL de susp	Multivitamínico (usado como suplemento)		
Gluconato de cálcio	Gluconato de cálcio 10%®	Amp de 5 ou 10 mL	Hipocalcemia, tetania, prevenção de distúrbios cardíacos secundários à hipercalemia, ressuscitação cardíaca	1 ou mais ampolas em doses divididas ou em infusão contínua; a dose deve ser ajustada conforme os níveis séricos de cálcio	■ Administrar lentamente; pode causar parada cardíaca ■ Determinar cálcio sérico de forma frequente ■ Na infusão contínua, diluir em solução salina 0,9% para evitar flebite.
Lactato de cálcio	Calci-ped®, Kalyamon B12®	Fr de 250 mL	Multivitamínico		
Lactobionato de cálcio	Calcium sandoz + vitamina C® (com vitamina C e carbonato de cálcio), Calcium sandoz F® (com carbonato de cálcio), Calcium sandoz xarope® (com glucobionato de cálcio)	Fr de 200 mL (xpe) Cpr efervescentes de 500 e 1.000 mg	Osteoporose, raquitismo, osteomalacia	500-100 mg/dia, VO	

Cpr, comprimidos; amp, ampolas; fr, frascos; VO, via oral).

administração entre essas drogas em pelo menos duas horas). Os diuréticos tiazídicos reduzem a excreção de cálcio na urina (monitorar os níveis de cálcio de uma maneira mais rigorosa).

Gestação e lactação. Os dados sugerem que é seguro durante a gestação e lactação.

Comentários

- Em pacientes com hipercalciúria leve (excedendo 300 mg ou 4 mg/kg de peso corporal), com comprometimento leve ou moderado da função renal ou com história de depósitos urinários, deve-se monitorar a excreção de cálcio na urina. Se necessário, a dose de cálcio deve ser reduzida ou o tratamento interrompido.
- Para pacientes predispostos à formação de cálculos no trato urinário, recomenda-se um aumento na ingestão de líquidos.

VITAMINA D E ANÁLOGOS

A vitamina D é sintetizada na pele, sob influência da luz UV. Na pele, a radiação UV converte 7-deidrocolesterol em pré-vitamina D_3, que rapidamente se isomeriza em vitamina D_3 (colecalciferol). Essa é estocada no fígado e lentamente convertida em 25(OH)D3, que é hidrolisado no rim em 1,25(OH)2D3 (calcitriol). O calcitriol é considerado o hormônio ativo da vitamina D e age aumentando a absorção intestinal de cálcio e fósforo. O principal hormônio regulador da síntese renal do calcitriol é o PTH.

A deficiência ou insuficiência de vitamina D é comum na população geral, especialmente na população de idosos e em pacientes com doença renal crônica.

A reposição com vitamina D_2 (ergocalciferol) ou vitamina D_3 (colecalciferol) é indicada quando os níveis séricos de 25-hidroxivitamina D são inferiores a 30 ng/mL. As formulações de vitamina D disponíveis em nosso meio são associadas em geral com cálcio. Dessa forma, tanto o colecalciferol quanto o ergocalciferol necessitam ser preparados em farmácias de manipulação autorizadas. O calcitriol não deve ser usado para reposição de deficiência.

A suplementação de vitamina D recomendada para a osteoporose é controversa, com doses que variam de 400 UI a 800 UI/dia. É importante manter os níveis séricos de 25(OH)D superiores a 30 ng/mL. Muitos suplementos de cálcio também contêm vitamina D, o que proporciona melhor comodidade na administração. Por ser uma medida de baixo risco e custo, e também efetiva quando associada com cálcio, a suplementação é uma medida racional.

O uso de vitamina D na DRC é indicado para as seguintes situações:

- reposição de ergocalciferol ou de colecalciferol nos casos de deficiência ou insuficiência de 25(OH)D na DRC estágios 3 e 4;
- prevenção e tratamento dos pacientes com níveis elevados de PTH ou com diagnóstico de hiperparatireoidismo secundário, para o qual é indicado o uso do calcitriol ou dos seus análogos;
- correção da hipocalcemia com calcitriol, pois ele aumenta a absorção intestinal de cálcio.

O calcitriol é efetivo para o tratamento do hiperparatireoidismo secundário em grande parte dos casos. No entanto, muitos pacientes desenvolvem hipercalcemia e hiperfosfatemia.

Monitorar os níveis séricos do cálcio e do fósforo é fundamental. Além disso, dados experimentais têm sugerido que a terapia com vitamina D em doses suprafisiológicas pode

ser um dos fatores de risco associados com calcificação vascular.

Outros análogos da vitamina D, como o paricalcitol, o alfacalcidol, o doxercalciferol, o 22-oxacalcitriol e o falecalcitriol não estão disponíveis em nosso meio. Eles teriam uma ação menos hipercalcêmica e hiperfosfatêmica comparados com o calcitriol. Independentemente do tipo da vitamina D usada na DRC, ela não deve ser iniciada se os níveis séricos de cálcio estiverem acima dos limites da normalidade, os de fósforo superiores a 5,5 mg/dL e os de PTH intacto inferiores a 150 pg/mL.

A Tabela 38.3 traz os nomes comerciais e as apresentações de vitamina D disponíveis no mercado.

Vitamina D_2 (ergocalciferol)

Usos. Suplementação dietética, profilaxia ou tratamento de deficiência ou insuficiência de vitamina D, hipoparatireoidismo, raquitismo, hipofosfatemia.

Contraindicações. Hipercalcemia, hipersensibilidade ao ergocalciferol ou a algum componente da formulação, síndrome de má absorção, evidência de toxicidade por vitamina D. Uso com cautela em pacientes com doença cardiovascular e disfunção renal. Monitorar níveis séricos de 25(OH) D, cálcio e fósforo.

Posologia

Adultos

- *Suplementação dietética:* 200-600 UI/dia.
- *Deficiência ou insuficiência de vitamina D na DRC (doses são baseadas nos níveis de 25-hidroxivitamina D):* 25(OH)D < 5 ng/mL: 50.000 UI/semana, VO, por 12 semanas, e, após, 50.000 UI/mês por três meses; 25(OH)D entre 5-15 ng/mL: 50.000 UI/semana, VO, por quatro semanas, e, após, 50.000 UI/mês por cinco meses; 25(OH)D entre 16-30 ng/mL: 50.000 UI/mês, VO, por seis meses.
- *Hipoparatireoidismo:* 25.000-200.000 UI/dia, VO, associado com suplementação com cálcio.
- *Raquitismo dependente de vitamina D:* 10.000-60.000 UI/dia, VO.
- *Raquitismo resistente à vitamina D:* 12.000-500.000 UI/dia, VO.
- *Hipofosfatemia familiar:* 10.000-60.000 UI/dia, VO.

Crianças

- *Suplementação dietética:* 200-400 UI/dia.

TABELA 38.3
Nomes comerciais e apresentações

Vitamina D	Nome comercial	Apresentação
Vitamina D_2 (ergocalciferol)*	Gaduol®, Triocálcio® (multivitamínico)	Fr com 300 mL de susp (1 µg = 40 UI)
Vitamina D_3 (colecalciferol)	Alendil calcio D® (com alendronato 70 mg e carbonato de cálcio), Calcium D3® (com carbonato de cálcio 600 mg), Caldê® (com carbonato de cálcio 600 mg), Caltrate D® (com carbonato de cálcio 600 mg), Caltrate 600 + M® (com carbonato de cálcio 600 mg), Kalyamon B12® (multivitamínico), Maxicalc D® (com carbonato de cálcio 500 mg), Miocalven D® (com citrato de cálcio 500 mg), Nutrical D® (com carbonato de cálcio 500 mg), Oscal 500 + D®	Cpr de 200 ou 400 UI de colecalciferol (1 µg = 40 UI)
Calcitriol	Rocaltrol®, Sigmatriol®	Cpr de 0,25 µg Amp de 1 µg/mL
Alfacalcidol	Alfad®	Cpr de 0,25 µg

* É menos potente do que o colecalciferol.

- *Deficiência ou insuficiência de vitamina D na DRC estágios 3 e 4 (doses são baseadas nos níveis de 25-hidroxivitamina D):* 25(OH)D < 5 ng/mL: 8.000 UI/semana, VO, por quatro semanas, e, após, 4.000 UI/dia por dois meses; 25(OH)D entre 5-15 ng/mL: 4.000 UI/dia, VO, por três meses; 25(OH)D entre 16-30 ng/mL: 2.000 UI/dia, VO, por três meses.
- *Hipoparatireoidismo:* 50.000-200.000 UI/dia, VO, associado com suplementação com cálcio.
- *Raquitismo dependente de vitamina D:* 3.000-5.000 UI/dia, VO.
- *Raquitismo resistente à vitamina D:* 12.000-500.000 UI/dia, VO.
- *Hipofosfatemia familiar:* 40.000-80.000 UI/dia, VO.

Modo de administração. VO; pode ser administrada com ou sem alimentos. Administrar com as refeições pode reduzir o desconforto no TGI.

Parâmetros farmacocinéticos

- A absorção oral é rápida.
- Pico do efeito é em torno de um mês seguindo doses diárias.
- Liga-se extensivamente às proteínas plasmáticas em 99%.
- Sofre hidroxilação hepática e renal.

Efeitos adversos. Fraqueza, cefaleia, anorexia, constipação, náusea, perda de peso, acidose, hiperfosfatemia, retardo de crescimento em crianças, calcificação de tecidos moles, anemia, mialgia, dor óssea, polidipsia, poliúria, hipertensão, nefrocalcinose, hipercalciúria.

Interações. Diuréticos tiazídicos (pode causar hipercalcemia), colestiramina, corticosteroides, óleo mineral (reduz absorção intestinal do ergocalciferol), fenitoína e fenobarbital. Risco de hipermagnesemia com antiácidos contendo magnésio. Risco aumentado de toxicidade por digital.

Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação (de acordo com o fabricante). É secretada no leite materno, deve ser usada com cautela na lactação (informação do fabricante).

Comentários

- Manter hidratação e aporte de cálcio adequados.
- Recomenda-se monitoração regular da concentração de cálcio, fósforo, ureia e creatinina em pacientes recebendo doses farmacológicas de vitamina D e caso surjam sintomas sugestivos de toxicidade.
- Efeitos de toxicidade podem persistir por mais de dois meses e cursam com hipercalcemia e sintomas associados.

Vitamina D_3 (colecalciferol)

Usos. Suplementação dietética, profilaxia ou tratamento de deficiência ou insuficiência de vitamina D, hipoparatireoidismo, raquitismo.

Contraindicações. Hipercalcemia, hipersensibilidade ao colecalciferol ou a algum componente da formulação.

Posologia

- Ver vitamina D_2 (ergocalciferol).
- Preferir o uso do colecalciferol para reposição de deficiência de vitamina D.

Modo de administração. VO; pode ser administrada com ou sem alimentos. Administrar com as refeições pode reduzir o desconforto no TGI.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Pico plasmático:* 11 h.
- *Biotransformação*: hidroxilação hepática e renal.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: 99%.
- *Meia-vida*: 14 h.
- *Eliminação*: fezes e urina (4-6%).

Efeitos adversos. Fraqueza, cefaleia, sonolência, irritabilidade, anorexia, constipação, gosto metálico, náusea, vômito, aumento das transaminases hepáticas, pancreatite, xerostomia, fotofobia, conjuntivite, calcificação de tecidos moles, mialgia, dor óssea, polidipsia, poliúria, prurido, rinorreia, hipertensão, arritmias cardíacas, azotemia, nefrocalcinose.
Interações. Ver vitamina D_2 (ergocalciferol).
Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação (de acordo com o fabricante). É secretada no leite materno, não recomendada na lactação (informação do fabricante).

Comentários

- Manter hidratação e aporte de cálcio adequados.
- Recomenda-se monitoração regular da concentração de cálcio em pacientes recebendo doses farmacológicas da vitamina D, especialmente no início do tratamento e caso surjam sintomas sugestivos de toxicidade.

Calcitriol

Usos. Hipocalcemia da DRC, hiperparatireoidismo secundário na DRC, hipocalcemia no hipoparatireoidismo, raquitismo.
Contraindicações. Hipercalcemia, hipersensibilidade ao calcitriol ou a algum componente da formulação, evidência de toxicidade por vitamina D.

Posologia

Adultos

- *Hipocalcemia da DRC:* VO: 0,25-1,0 µg/dia; ajustar até o máximo de 2,0 µg/dia (os ajustes devem ser feitos em intervalos de 4-8 semanas).
- *Hipocalcemia do hipoparatireoidismo ou pseudo-hipoparatireoidismo:* VO: 0,25-2 µg/dia (os ajustes devem ser realizados em intervalos de 4-8 semanas).
- *Hiperparatireoidismo secundário da DRC estágios 3 a 5 (não em diálise):* VO: 0,25-0,5 µg/dia.
- *Hiperparatireoidismo secundário da DRC em diálise:* as doses devem ser iniciadas conforme níveis séricos de PTH intacto e podem ser administradas via oral ou endovenosa.
- *Raquitismo dependente de vitamina D:* 1 µg/dia.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Pico plasmático:* 11 h.
- *Biotransformação*: hidroxilação hepática e renal.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: 99%.
- *Meia-vida*: 5-8 h em adultos normais; 16-22 h na DRC.
- *Eliminação*: fezes e urina.

Efeitos adversos. Fraqueza, cefaleia, sonolência, distúrbio do sensório, dor abdominal, anorexia, constipação, gosto metálico, náusea, vômito, pancreatite, xerostomia, alteração das transaminases, hipercalcemia, hiperfosfatemia, hipermagnesemia, fotofobia, conjuntivite, calcificação de tecidos moles, mialgia, dor óssea, polidipsia, poliúria, prurido, eritema multiforme, rinorreia, hipertensão, arritmias cardíacas, disfunção renal, nefrocalcinose, reação alérgica.
Interações. Diuréticos tiazídicos (risco aumentado de hipercalcemia); colestiramina (pode diminuir a absorção e o efeito do calcitriol); corticosteroide (pode diminuir o efeito terapêutico do calcitriol por inibir absorção de cálcio); fenitoína e fenobarbital (podem diminuir níveis séricos de calcitriol). Risco de hipermagnesemia com antiácidos contendo magnésio. Risco aumentado de toxicidade por digital.

Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação (de acordo com o fabricante). É secretado no leite materno, não sendo recomendado na lactação (informação do fabricante).

Comentários

- Manter hidratação e aporte de cálcio adequados.
- Recomenda-se monitoração regular da concentração de cálcio, fósforo e PTH intacto em pacientes recebendo doses farmacológicas da vitamina D e caso surjam sintomas sugestivos de toxicidade.
- Existem controvérsias sobre a melhor forma de administrar o calcitriol nos pacientes com DRC. Ele pode ser administrado tanto na forma endovenosa ou oral, em forma de pulso (intermitente: 3x/semana) ou diária. Não parece haver diferença na eficácia e na ocorrência de efeitos colaterais entre a administração oral ou endovenosa. Nos pacientes em hemodiálise, é favorecido o uso da forma endovenosa e intermitente pela facilidade de administração e aderência.

BIFOSFONATOS

Os bifosfonatos têm emergido como um das classes farmacológicas mais efetivas para a prevenção e tratamento da osteoporose, estando entre as medidas mais prescritas para essa condição. Também têm sido utilizados em vários outros distúrbios do metabolismo ósseo, como:

- doença de Paget
- hipercalcemia do câncer
- doença óssea metastática
- mieloma múltiplo
- osteogênese imperfeita

Os bifosfonatos são estruturalmente relacionados com os pirofosfatos, compostos que são incorporados à matriz óssea. Apresentam intensa afinidade para o tecido ósseo, especialmente para as superfícies em remodelamento. Também comprometem a função dos osteoclastos e reduzem o número dessas células, em parte por induzir apoptose.

Os bifosfonatos agem inibindo a reabsorção óssea pelos osteoclastos ou seus precursores. Inibindo a reabsorção, indiretamente levam ao aumento da massa óssea.

Embora apresentem uma estrutura similar, os bifosfonatos têm diferenças em relação à potência e à toxicidade. Os aminobifosfonatos (alendronato, pamidronato, ibandronato, risedronato e ácido zoledrônico) são inibidores da reabsorção óssea mais potentes se comparados aos bifosfonatos simples (etidronato e clodronato). Isso decorre por apresentarem mecanismos de ação diferentes em relação aos osteoclastos. Outra diferença é em relação ao efeito na mineralização óssea. O etidronato afeta a mineralização óssea podendo levar à osteomalacia. Esse efeito é menos provável de ocorrer com os aminobifosfonatos.

Com o uso dessas drogas, é observada uma redução de 40-50% no risco de fraturas vertebrais e de 40% de fraturas não vertebrais em três anos.

A administração semanal é mais cômoda e segura para os efeitos no TGI, sem perder em eficácia se comparada ao esquema diário. Há cuidados que devem ser tomados na administração desses medicamentos. Eles devem ser ingeridos ao levantar, com um copo de água e 30 minutos antes do primeiro alimento, bebida ou medicação do dia. Além disso, é neces-

sário permanecer ereto por pelo menos 30 minutos após tomar o comprimido, a fim de evitar irritação gástrica. Na osteoporose, a resposta clínica é avaliada por meio de uma nova densintometria óssea após 1-2 anos a partir do início do tratamento. A duração do tratamento com os bifosfonatos ainda gera controvérsias. É razoável utilizá-los por cinco anos em mulheres de baixo risco; pacientes usuárias de longa data devem ser monitoradas mais cuidadosamente.

Alendronato

Genérico. Alendronato de sódio.
Apresentações. Cpr de 10 e 70 mg.
Nomes comerciais. Alendil®, Alendil cálcio D® (associado com carbonato de cálcio e vitamina D), Alendrin®, Bonalen®, Cleveron®, Endronax®, Fosamax®, Fosamax D®, Minusorb®, Ossomax®, Ostenan®, Osteofar®, Osteoform®, Osteoral®, Terost®.
Apresentações. Cpr de 10 e 70 mg.
Usos. Prevenção e/ou tratamento da osteoporose em mulheres pós-menopausa; doença de Paget em pacientes sintomáticos; osteoporose induzida por glicocorticoides.
Contraindicações. Hipocalcemia e outros distúrbios do metabolismo do cálcio, deficiência de vitamina D, esvaziamento gástrico retardado (p. ex., estenose de esôfago, acalasia), úlcera duodenal ativa, inabilidade de permanecer em pé ou sentado por pelo menos 30 minutos (permanentemente acamados).

Posologia

- *Prevenção de osteoporose em mulheres pós-menopausa:* 5 mg/dia ou 35 mg, 1x/semana.
- *Tratamento da osteoporose em mulheres pós-menopausa:* 10 mg, 1x/dia; ou 70 mg, 1x/semana.
- *Tratamento da osteoporose secundário ao uso de glicocorticoides:* 5 mg, 1x/dia, podendo ser utilizado 10 mg, 1x/dia em mulheres pós-menopausa e sem terapia de reposição hormonal.
- *Doença de Paget:* 40 mg, 1x/dia, durante seis meses.

Modo de administração. VO; deve ser administrado ao levantar, com um copo de água e 30 minutos antes do primeiro alimento, bebida ou medicação do dia. Permanecer em posição supina por 30 minutos. Esses cuidados devem ser seguidos para evitar irritação do TGI (esofagite).

Parâmetros farmacocinéticos

- *Biodisponibilidade*: reduzida em 60% se administrado com alimentos ou bebidas.
- *Biotransformação*: não sofre metabolismo.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: 78%.
- *Meia-vida plasmática*: curta, mas pode persistir no osso por mais de dez anos.
- *Eliminação*: urina e fezes.

Ajuste para função hepática e renal. Não é necessário ajuste na insuficiência hepática (IH). Uso contraindicado na doença renal com DCE < 35 mL/min. Não é necessário ajuste na insuficiência renal (IR) leve a moderada.
Efeitos adversos. São mais comuns: hipocalcemia, hipofosfatemia, cefaleia, dor abdominal, dispepsia, náusea, vômito, flatulência, diarreia, constipação, disfagia, esofagite, úlcera esofágica, estenose de esôfago, gastrite e distensão abdominal. Menos comuns são: dor muscular, cãibras, angioedema e eritema cutâneo.

Dor muscular, embora incomum, é uma manifestação que deve ser pesquisada ao iniciar o uso dessa medicação. Suspender a droga assim que for detectada a sua ocorrência.

Um efeito colateral descrito e de grande gravidade é a osteonecrose de maxilar. Essa condição tem sido descrita principalmente em pacientes recebendo

doses elevadas de bifosfonatos, como nos casos de hipercalcemia do câncer.

Interações. Medicações orais podem interferir na absorção do alendronato, como é o caso de antiácidos, sais de cálcio, compostos de ferro e sais de magnésio. Suplementação com fosfato ou uso prolongado de aminoglicosídeos podem aumentar o risco de hipocalcemia. Ácido acetilsalicílico e anti-inflamatórios não esteroidais podem agravar doença péptica. A terapia estrogênica pode aumentar os seus efeitos terapêuticos na mineralização óssea.

Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação. A secreção no leite materno é desconhecida; usar com cautela na lactação.

Comentários

- Os pacientes devem ingerir aporte adequado de vitamina D e cálcio. A hipocalemia deve ser corrigida antes da terapia ser iniciada.

Clodronato

Nome comercial. Bonefós®.

Apresentações. Cpr de 400 mg; amp de 5 mL com 300 mg; amp de 25 mL com 1.500 mg.

Uso. Hipercalcemia do câncer.

Contraindicações. Inflamação grave do TGI, tratamento concomitante com outros bifosfonatos.

Posologia

- Uso EV: 300 mg diluídos em 500 mL de soro fisiológico 0,9% (SF 0,9%) ou solução glicosada 5% (SG 5%) em dias consecutivos até que uma calcemia normal seja alcançada (o que ocorre geralmente após cinco dias). Não administrar por mais de sete dias.
- Uso VO: 1.600 mg, 1x/dia (máximo de 3.200 mg, 1x/dia).

Modo de administração. EV: A solução diluída deve ser administrada por, no mínimo, 2 horas. VO: deve ser administrado em jejum pela manhã, com um copo de água e 1 hora antes do primeiro alimento, bebida ou medicação do dia.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Início de ação:* 24-48 h.
- *Pico de efeito:* 5-7 dias.
- *Duração de efeito:* 2-3 semanas.
- *Meia-vida*: 13 h, mas é prolongada no tecido ósseo.
- *Eliminação*: urina.

Ajuste para função hepática e renal. Dose máxima de 1.600 mg para o clodronato administrado VO na IR.

Ajuste para infusão EV			
DCE (mL/min)	50-80	12-49	< 12
Dose (%)	75%	50-75%	50%

DCE, depuração da creatinina endógena

Efeitos adversos. São mais comuns: náusea, vômito, diarreia, hipocalcemia, esofagite, aumento da creatinina sérica. Menos comuns são: oligúria, proteinúria transitória após infusão, disfunção renal, elevação das transaminases hepáticas.

Interações. Diuréticos de alça e aminoglicosídeos podem aumentar o risco de hipocalcemia. Diuréticos tiazídicos podem interferir no seu efeito hipocalcêmico. Medicações orais podem interferir na absorção do clodronato. Anti-inflamatórios não estenoidais (AINEs) podem aumentar o risco de efeitos adversos renais e no TGI.

Gestação e lactação. Risco na gestação não determinado, mas outras drogas similares apresentam categoria de risco X. A secreção no leite materno é desconhecida, sendo contraindicado na lactação.

Comentários

- Manter hidratação adequada durante o tratamento.

- Na infusão EV, monitorar a função renal e os níveis séricos de cálcio.

Ibandronato

Nome comercial. Bonviva®.
Apresentação. Cpr revestidos de 150 mg.
Usos. Osteoporose senil ou pós-menopausa.
Contraindicação. Hipocalcemia não corrigida.
Posologia. 150 mg, 1x/mês.
Modo de administração. VO. Administrar preferencialmente sempre na mesma data a cada mês. Não tomar mais do que 150 mg/semana. Deve ser administrado em jejum pela manhã, com um copo de água filtrada (e não com outro líquido) e 1 hora antes do primeiro alimento, bebida ou medicação do dia.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção*: é rápida a partir do TGI.
- *Pico plasmático:* 0,5-2 h.
- *Biodisponibilidade absoluta*: 0,6%, sendo reduzida em 99% quando administrada com alimentos.
- *Biotransformação*: não há evidências.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: 85%.
- *Meia-vida*: 10-72 h.
- *Eliminação*: sequestro ósseo e urina. A fração não absorvida é eliminada na forma inalterada nas fezes.

Ajuste para função hepática e renal. Não há informação disponível sobre ajuste da dose na IH. Não é necessário ajuste na IR leve a moderada.
Efeitos adversos. Dispepsia, náusea, dor abdominal, diarreia, cefaleia, síndrome gripal, mialgias e exantema.
Interações. Medicações orais podem interferir na absorção do ibandronato.
Gestação e lactação. Categoria de risco B na gestação. A secreção no leite materno é desconhecida.

Pamidronato

Genérico. Pamidronato dissódico.
Apresentações. Fr-amp de 30, 60 ou 90 mg.
Nomes comerciais. Aredia®, Pamidrom®, Pamired®.
Apresentações. Fr-amp de 30, 60 ou 90 mg.
Usos. Hipercalcemia do câncer, doença de Paget, lesões ósseas predominantemente osteolíticas associadas a câncer metastático ou mieloma múltiplo.
Contraindicação. Hipersensibilidade aos componentes da fórmula.

Posologia

- *Hipercalcemia do câncer:* 60-90 mg diluído em 1.000 mL de SF 0,9% ou SG 5% (repetir, se necessário, após sete dias).
- *Lesões ósseas predominantemente osteolíticas associadas a câncer metastático ou a mieloma múltiplo:* 90 mg, 1x/mês, diluídos em 500 mL de SF 0,9% ou SG 5%.
- *Doença de Paget:* 30 mg por 3 dias consecutivos, diluído em 500 mL de SF 0,9% ou SG 5% (pode ser repetido a cada seis meses).

Modo de administração. EV. Infundir no mínimo em 2 horas.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Início de ação:* 24-48 h.
- *Pico de efeito:* 5-7 dias.
- *Biotransformação:* não sofre metabolização.
- *Meia-vida*: 21-35 h.
- *Eliminação*: sequestro ósseo (~300 dias) e urina.

Ajuste para função hepática e renal. Não é necessário ajuste na doença hepática leve a moderada, mas não há estudos na

disfunção grave. Não recomendada na IR grave.

Efeitos adversos. Os mais comuns são febre, fadiga, hipocalemia, hipofosfatemia, hipocalcemia, hipomagnesemia, náusea, anorexia, mal-estar, tremores, sonolência, insônia, psicose, síncope, arritmias, hipertensão, hipotireoidismo, constipação. Os menos comuns são leucopenia, trombocitopenia, mialgias, estomatite, sintomas de infecção do trato respiratório superior, aumento da creatinina.

Interações. Medicações orais podem interferir na absorção do clodronato. AINEs podem aumentar o risco de efeitos adversos renais e no TGI. Aminoglicosídeos podem aumentar o risco de hipocalcemia.

Gestação e lactação. Categoria de risco D na gestação. A secreção no leite materno é desconhecida; usar com cautela na lactação.

Risedronato

Nome comercial. Actonel®.

Apresentações. Cpr de 5 mg e de 35 mg.

Usos. Prevenção e/ou tratamento da osteoporose em mulheres pós-menopausa; doença de Paget.

Contraindicação. Hipersensibilidade aos componentes da fórmula.

Posologia. 5 mg, 1x/dia; ou 35 mg, 1x/semana.

Modo de administração. Administrar preferencialmente no mesmo dia da semana. Deve ser administrado, VO, ao levantar, com um copo de água e 30 minutos antes do primeiro alimento, bebida ou medicação do dia. Permanecer em posição supina por pelo menos 30 minutos após a ingestão e após a primeira refeição do dia. Esses cuidados devem ser seguidos para evitar irritação no TGI.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção*: é rápida a partir do TGI.
- *Pico plasmático:* ~1 h.
- *Biodisponibilidade*: 0,54-0,75%, sendo reduzida quando administrada com os alimentos.
- *Biotransformação*: não sofre metabolização.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: 24%.
- *Meia-vida*: 480 h.
- *Eliminação*: urina. A droga não absorvida é excretada nas fezes na forma inalterada.

Ajuste para função hepática e renal. Não é necessário ajuste na IH. Uso contraindicado se disfunção renal com DCE < 30 mL/min. Não é necessário ajuste na IR leve a moderada.

Efeitos adversos. Os mais comuns incluem cefaleia, *rash*, diarreia, dor abdominal, artralgia, edema, constipação, náusea, tontura, dor torácica, fraqueza, cãibras, miastenia, esofagite.

Interações. A ingestão concomitante com medicamentos contendo cátions polivalentes (p. ex., cálcio, magnésio, ferro e alumínio) pode interferir na sua absorção.

Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação (contraindicado pelo fabricante). A secreção no leite materno é desconhecida (contraindicado pelo fabricante).

Comentários

- A suplementação de cálcio e vitamina D deve ser considerada se a ingestão na dieta for inadequada.
- Usar com cautela em pacientes com esvaziamento gástrico retardado (p. ex., estenose de esôfago, acalasia) e inabilidade de permanecer em pé ou sentado por pelo menos 30 minutos (permanentemente acamados).
- A hipocalcemia deve ser corrigida antes de se iniciar o tratamento.

Zoledronato (Ácido zoledrônico)

Nomes comerciais e apresentações. Aclasta® (fr de 5 mg/100 mL), Zometa® (amp de 4 mg/5 mL).
Usos. Aclasta®: Doença de Paget e osteoporose. Zometa®: tumor maligno com comprometimento ósseo; hipercalcemia induzida por tumor.
Contraindicações. Gestação e amamentação.

Posologia

- *Doença de Paget*: 5 mg em solução aquosa de 100 mL.
- *Hipercalcemia da malignidade*: 4 mg em solução aquosa de 100 mL.
- *Osteoporose*: 5 mg em solução aquosa de 100 mL.

Modo de administração. EV, infundida por pelo menos 15 minutos.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Início de ação:* 7 dias.
- *Biotransformação*: liga-se aos cristais de hidroxiapatita que compõem a matriz mineral do osso.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: 22%.
- *Meia-vida*: é trifásica, sendo completa em 146 h.
- *Eliminação*: urina (39% ± 16% como droga inalterada) e fezes (< 3%).

Ajuste para função hepática e renal. Não é necessário ajuste na IH. Não se recomenda o uso caso DCE < 30 mL/min.
Efeitos adversos. Os mais comuns incluem dor óssea, mialgia, artralgia, hipotensão, edema de membros inferiores, fadiga, febre, cefaleia, tontura, insônia, ansiedade, depressão, agitação, confusão, hipoestesias, alopecia, dermatite, desidratação, hipofosfatemia, hipocalemia, hipomagnesemia, náusea, constipação, vômito, diarreia, anorexia, dor abdominal, perda de peso, anemia, neutropenia, insuficiência renal, tosse, dispneia. Menos comuns são: hipocalcemia, hipermagnesemia, disfagia, dispepsia, mucosite, sintomas gripais, trombocitopenia, pancitopenia, broncoespasmo em pacientes com asma induzida por aspirina, urticária, alergia, angioedema.
Interações. O uso concomitante com aminoglicosídeos pode ter um efeito hipocalcêmico aditivo. AINEs podem ter seus efeitos adversos gastrintestinais (p. ex., úlceras) aumentados.
Gestação e lactação. Categoria de risco D na gestação. A secreção no leite materno é desconhecida, não sendo recomendado na lactação.

Comentários

- Os pacientes devem ser adequadamente hidratados antes do tratamento e devem receber suplementação de cálcio e vitamina D diariamente.
- Determinar os parâmetros laboratoriais de função renal antes do início do tratamento e após, periodicamente.
- Hipocalcemia preexistente deve ser tratada adequadamente com cálcio e vitamina D. Esses suplementos também são indicados por, pelo menos, 10 dias após a administração de zoledronato.

MODULADORES SELETIVOS DOS RECEPTORES DE ESTROGÊNIO (SERM)

Esforços têm sido dispendidos na tentativa de desenvolver compostos estrogênicos com atividade seletiva para o tecido ósseo. Essa classe farmacológica é representada pelo raloxifeno e pelo tamoxifeno. Esse último está aprovado apenas para a prevenção e o tratamento do câncer de mama.

O raloxifeno age por meio do agonismo dos receptores estrogênicos no osso e no fígado, sendo inativo no útero; age como um antagonista estrogênico na mama.

O raloxifeno reduz a perda de tecido ósseo. Diminui a ocorrência de fraturas de vértebra em 30-50%, mas não existem evidências que indiquem uma redução do risco de fraturas não vertebrais. Está particularmente indicado para mulheres pós-menopausa com osteoporose predominantemente vertebral.

Raloxifeno

Nome comercial. Evista®.
Apresentação. Cpr de 60 mg.
Usos. Prevenção e/ou tratamento da osteoporose em mulheres pós-menopausa.
Contraindicações. Tromboembolismo ativo, possibilidade de engravidar.
Posologia. 60 mg/dia.
Modo de administração. VO. Pode ser administrado em qualquer horário do dia, com ou sem alimentos.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção*: é adequada a partir do TGI (~60%).
- *Início de ação:* 8 semanas.
- *Biodisponibilidade*: 2%. Sofre intenso metabolismo de primeira passagem.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: > 95%.
- *Meia-vida*: 27,7-32,5 h.
- *Eliminação*: fezes.

Ajuste para função hepática e renal. Contraindicado na IH. Usar com cautela na IR.
Efeitos adversos. Ondas de calor, artralgia, sintomas de gripe. Menos comumente, dor torácica, febre, cefaleia, insônia, diaforese, edema, náusea, vômito, trombose e embolia.
Interações. Ampicilina e colestiramina reduzem a sua absorção. Usar com cautela com drogas que se ligam em grande proporção às proteínas plasmáticas (varfarina, clofibrato, naproxeno, indometacina, ibuprofeno, diazepam, fenitoína).
Gestação e lactação. Categoria de risco X na gestação. Contraindicado na lactação.

Comentários

- Usar com cautela em pacientes com história de tromboembolismo (pode aumentar em três vezes o risco de trombose venosa profunda), com doença cardiovascular, com história de câncer cervical ou uterino e em mulheres usando estrógenos.
- Pode reduzir o risco de câncer de mama e melhorar o perfil lipídico.

HORMÔNIOS EXÓGENOS

A calcitonina é um hormônio produzido pelas células C da glândula tireoide. Age via receptores de calcitonina presentes nos osteoclastos, causando supressão das suas atividades.

A forma farmacológica mais utilizada na clínica é a calcitonina de salmão. Ela pode ser usada por via subcutânea, intramuscular e nasal. É menos efetiva em tratar osteoporose quando comparada aos bifosfonatos.

A calcitonina induz pequenos aumentos da massa óssea vertebral, no entanto a redução no risco de fraturas vertebrais é discreta. Apresenta efeitos analgésicos em pacientes com fratura vertebral aguda.

O teriparatida (PTH por técnica de DNA recombinante) foi aprovado para tratamento da osteoporose em 2002 pelo Food and Drug Administration (FDA). No

entanto, existem controvérsias em relação ao seu uso, principalmente pelo risco de osteossarcoma observado em estudos em animais. Aprovado apenas para homens e mulheres com osteoporose e com alto risco de fratura, por um período limitado de dois anos e com ausência de risco de osteossarcoma (não deve ser usado por pacientes expostos à radiação do osso, com doença de Paget e em crianças com epífises abertas).

O PTH produz aumentos consideráveis da massa óssea. Reduz o risco de fraturas vertebrais em 65% e não vertebrais em 45%.

Calcitonina

Nomes comerciais. Acticalcin®, Miacalcic®.
Apresentações. Amp com 50 ou 100 UI; *spray* nasal com 200 UI.
Usos. Osteoporose em mulheres pós-menopausa, alívio da dor na osteoporose, doença de Paget, osteogênese imperfeita, hipercalcemia grave persistente.
Contraindicações. Hipersensibilidade ao salmão ou ao diluente de gelatina.

Posologia

- *Osteoporose em mulheres pós-menopausa:* parenteral 100 UI/dia; *spray* nasal 200 UI/dia.
- *Doença de Paget:* iniciar com 100 UI/dia por via parenteral; manutenção de 50 UI/dia a cada 1-3 dias.
- *Hipercalcemia:* parenteral, 4 UI/kg, a cada 12 horas, por 1-2 dias (pode-se utilizar 8 UI/kg/dose se não ocorrer resposta).

Modo de administração. A formulação injetável é para uso SC ou IM. O efeito de 50 UI de calcitonina de salmão intramuscular corresponde a 200 UI por via nasal.

Parâmetros farmacocinéticos

- O início de ação na hipercalcemia ocorre em torno de 2 horas, e a sua duração é de 6-8 horas.
- A excreção ocorre na urina como metabólitos inativos.

Ajuste para função hepática e renal. Sem informação na IH. Pode ser necessário reduzir a dose em pacientes com IR, entretanto não há diretrizes específicas que o indiquem.
Efeitos adversos. Rubor facial, parestesias, náusea, vômito, diarreia, anorexia, poliúria, edema no local de injeção, epistaxe e rinite (com a administração intranasal), exantema, urticária.
Interações. A calcitonina pode ser antagonizada pelo cálcio e pela vitamina D no tratamento da hipercalcemia.
Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação. A secreção no leite materno é desconhecida.

Comentários

- É necessária a adequada ingestão de cálcio e vitamina D nos pacientes com osteoporose.
- Pode ocorrer tolerância, principalmente na doença de Paget.

Teriparatida

Nome comercial. Fórteo®.
Apresentação. Caneta injetora de 3 mL com 250 μg/mL.
Usos. Tratamento da osteoporose grave em mulheres pós-menopausa com risco ou história de fratura que não tolerem as outras formas de tratamento; tratamento da osteoporose primária ou hipogonadal em homens com risco de fraturas.
Contraindicações. Hipercalcemia, radiação óssea prévia, doença de Paget, epífise aberta.

Posologia. 20 µg, 1x/dia.
Modo de administração. SC: na coxa ou no abdome.

Parâmetros farmacocinéticos

- Sofre metabolização hepática, e a meia-vida de eliminação é de 1 hora.
- A excreção ocorre na urina na forma de metabólitos.
- A biodisponibilidade e a meia-vida são aumentadas na IR.

Ajuste para função hepática e renal. Não é necessário ajuste na IR. Usar com cautela na IH e na IR.
Efeitos adversos. Tontura, hipercalcemia transitória, náusea, vômito, dispepsia, artralgia, fraqueza, cãibras, aumento do ácido úrico, nefrolitíase, hipotensão ortostática.
Interações. Hipercalcemia transitória pode aumentar o risco de intoxicação digital.
Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação. A secreção no leite materno é desconhecida, não sendo recomendada na lactação.

CALCIMIMÉTICOS

O cinacalcet é uma droga calcimimética que age estimulando os receptores sensores de cálcio na paratireoide, aumentando a sensibilidade ao cálcio. Esses receptores de cálcio são os principais reguladores da secreção de PTH e da hiperplasia da paratireoide.

O cinacalcet é o único agente calcimimético em uso no momento. Estudos têm mostrado ser efetivo no tratamento do hiperparatireoidismo secundário na DRC, com controle dos níveis séricos de PTH, cálcio e fósforo. Outros desfechos observados foram redução dos riscos de fratura, hospitalização e paratireoidectomia. Por ser uma medicação de uso recente, muitos estudos clínicos estão em desenvolvimento e são necessários para melhor compreensão dos benefícios e riscos do tratamento.

Cinacalcet*

Nome comercial. Sensipar®.
Apresentações. Cpr de 30, 60 e 90 mg.
Usos. Pacientes em diálise com hiperparatireoidismo secundário; hipercalcemia em pacientes com carcinoma de paratireoide.
Contraindicação. Hipocalcemia (cálcio sérico < 8,4 mg/dL).

Posologia

- *Hiperparatireoidismo secundário*: iniciar com 30 mg, 1x/dia. Ajustes devem ser realizados a cada 2-4 semanas de acordo com os níveis séricos de PTH. Dose máxima de 180 mg, 1x/dia (com a meta de manter os níveis de PTH entre 150-300 pg/mL).
- *Hipercalcemia no carcinoma de paratireoide*: iniciar com 30 mg, 2x/dia. Dose máxima de 360 mg/dia, divididos em quatro tomadas diárias de 90 mg.

Modo de administração. VO. Administrar com alimentos ou logo após as refeições.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Biotransformação*: metabolismo hepático, formando metabólitos inativos.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: 93-97%.
- *Meia-vida*: 30-40 h.
- *Eliminação*: urina (80%) e fezes (15%).

* Não disponível no Brasil, mas deve ser lançado brevemente.

Ajuste da dose conforme função hepática e renal. Usar com cautela na IH moderada a grave. Não é necessário ajuste na IR.

Efeitos adversos. Náusea, vômito, diarreia, mialgia, astenia, anorexia, hipocalcemia, hipertensão, convulsão, tontura, diminuição dos níveis de testosterona.

Interações. A administração com cetoconazol, itraconazol e eritromicina pode aumentar os níveis de cinacalcet. Os antidepressivos tricíclicos podem ter seus níveis aumentados.

Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação. A secreção no leite materno é desconhecida; avaliar o risco-benefício do uso desse fármaco na lactação.

Comentários

- Os níveis séricos de cálcio devem ser monitorados cuidadosamente, especialmente em pacientes com história de convulsões. Os níveis de cálcio e fósforo devem ser determinados na primeira semana após o início do tratamento ou ajuste da dose.
- Os níveis séricos de PTH devem ser monitorados em até quatro semanas, para evitar supressão demasiada e, com isso, causar doença óssea adinâmica.

QUELANTES INTESTINAIS DE FÓSFORO

Esse grupo de medicações é indicado para pacientes com DRC e tem por objetivo prevenir a absorção intestinal de fósforo e a hiperfosfatemia. Devem ser prescritos para manter os níveis séricos de fósforo entre 2,7 e 4,6 mg/dL na DRC estágios 3 e 4, e entre 3,5 e 5,5 mg/dL na DRC estágio 5 ou em diálise.

Os quelantes disponíveis são o hidróxido de alumínio, os sais de cálcio (carbonato e acetato), o sevelamer, o lantano e os sais de magnésio e cálcio. Todos são efetivos em controlar o fósforo, no entanto diferem principalmente com relação a outros efeitos.

O **hidróxido de alumínio** foi o primeiro quelante de fósforo utilizado na DRC. Atualmente é contraindicado devido ao risco de intoxicação por alumínio, que causa doença óssea, anemia e encefalopatia.

Os **sais de cálcio** substituíram o alumínio como quelantes e são os mais utilizados na prática clínica. No entanto, grande atenção tem sido dada para o risco da sobrecarga de cálcio e calcificação vascular. Estudos clínicos têm mostrado maior progressão da calcificação vascular nos pacientes em diálise recebendo acetato ou carbonato de cálcio quando comparados aos pacientes com sevelamer. O K/DOQI recomenda seu uso restringindo à dose de cálcio elementar em 1.500 mg/dia (ver "Compostos do cálcio"), dando preferência ao sevelamer nos casos de hipercalcemia, quando os níveis séricos de PTH são inferiores a 150 pg/mL e/ou na presença de calcificação vascular. O sevelamer não é absorvido no trato gastrintestinal e seu uso tem aumentado nos últimos anos. O lantano é o quelante mais recente e é efetivo para o controle do fósforo, no entanto ainda há dúvidas sobre sua absorção intestinal e risco de toxicidade hepática e óssea. Os sais de magnésio e cálcio são uma alternativa, mas cuidados com a hipermagnesemia devem ser tomados, com uso de dialisatos com menores concentrações de magnésio. A recomendação, no momento, é usar os sais de cálcio (ver "Compostos de cálcio") ou o sevelamer como quelantes de fósforo na DRC.

O **lantano** é um quelante intestinal de fósforo de uso recente. Ele é indicado para a prevenção e o tratamento da hiperfosfatemia. Estudos clínicos ainda estão em andamento.

O **sevelamer** é um quelante intestinal de fosfato indicado para prevenção e tratamento da hiperfosfatemia. É um polímero catiônico, não absorvido no TGI, que age por meio de troca iônica.

Lantano*

Nome comercial. Fosrenol®.
Apresentações. Cpr de 250, 500, 750 e 1.000 mg.
Usos. Controle do fósforo em pacientes com DRC estágio 5 ou em diálise.
Contraindicação. Hipersensibilidade à droga.
Posologia. A dose recomendada é de 750-1.500 mg/dia nas refeições e deve ser ajustada de acordo com o nível sérico de fósforo.
Modo de administração. VO. Deve ser administrado com ou imediatamente após as refeições. Os comprimidos devem ser mastigados antes de serem deglutidos.

Parâmetros farmacocinéticos

- O lantano é absorvido no TGI em uma fração de 0,002%.
- Não é metabolizado, e sua meia-vida de eliminação é de 53 horas. Eliminação nas fezes e urina.

Ajuste para função hepática e renal. Sem informação na IH. Não é necessário ajuste na IR.
Efeitos adversos. Cefaleia, diarreia, náusea, vômito, dor abdominal, oclusão do enxerto arteriovenoso para hemodiálise.
Interações. O lantano pode se ligar a algumas drogas no TGI e impedir a sua absorção (administrar 2 horas antes ou após).
Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação. A secreção no leite materno é desconhecida; portanto, usar com cautela.

* Ainda não disponível no Brasil.

Comentários

- Administrar com cautela em pacientes com distúrbios do TGI.
- Monitorar os níveis séricos de fósforo (alvo terapêutico: < 5,5 mg/dL).
- Alteração das transaminases hepáticas e ligação ao tecido ósseo têm sido descritas.

Sevelamer

Nome comercial. Renagel®.
Apresentação. Cpr de 800 mg.
Usos. Controle do fósforo em pacientes com DRC em tratamento conservador ou em diálise.
Contraindicações. Hipofosfatemia ou obstrução intestinal.

Posologia

A dose recomendada é de 800-1.600 mg, 3x/dia, nas refeições e deve ser ajustada de acordo com o nível sérico de fósforo.

Dose inicial de acordo com o nível sérico de fósforo:

- > 5,5 e < 7,5 mg/dL: 800 mg, 3x/dia.
- ≥ 7,5 e < 9 mg/dL: 1.200-1.600 mg, 3x/dia.
- ≥ 9,5 mg/dL: 1.600 mg, 3x/dia.

Modo de administração. VO. Deve ser administrado com as refeições. Não mastigar ou triturar a medicação.
Parâmetros farmacocinéticos. O sevelamer não é absorvido no TGI, sendo excretado nas fezes.
Ajuste para função hepática e renal. Não é necessário ajuste na IH e na IR.
Efeitos adversos. Cefaleia, diminuição da absorção das vitaminas K, D, E e ácido fólico, diarreia, constipação, flatulência, dispepsia, náusea, vômito, dor abdominal, dor osteomuscular, artralgia, hipertensão arterial, tosse, *rash* cutâneo.

Interações. O sevelamer pode se ligar a algumas drogas no TGI e impedir a sua absorção (administrar outras medicações 1 hora antes ou 3 horas após o sevelamer).

Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação. A secreção no leite materno é desconhecida; portanto, usar com cautela.

Comentários

- O sevelamer reduz os níveis de colesterol.

REFERÊNCIAS

Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA, et al. Horizon pivotal fracture trial. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med. 2007;356(18):1809-22.

Block GA, Raggi P, Bellasi A, Kooienga L, Spiegel DM. Mortality effect of coronary calcification and phosphate binder choice in incident hemodialysis patients. Kidney Int. 2007;71(5):438-441.

Brown AJ, Dusso AS, Slatopolsky E. Vitamin D analogs for secondary hyperparathyroidism. Nephrol Dial Transplant. 2002;17 Suppl 10:10-9.

Brunton LL, Lazo JS, Parker KL. Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 11th ed. New York: McGraw-Hill; 2006.

Chertow GM, Burke SK, Raggi P. Treat to Goal Working Group: Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. Kidney Int. 2002;62(1):245-52.

Cunningham J, Danese M, Olson K, Klassen P, Chertow GM. Effects of the calcimimetic cinacalcet HCl on cardiovascular disease, fracture, and death-related quality of life in secondary hyperparathyroidism. Kidney Int 2005;68:1793-800.

Damment SJP, Webster I. The pharmacology of lanthanum carbonate: a new non-aluminum, non-calcium phosphate binder 2003. J Am Soc Nephrol. 2003;14:204.

David M. Spiegel. The Role of Magnesium Binders in Chronic Kidney Disease. Semin Dial. 2007;20(4):333-6.

Delmas PD. The use of biphosphonates in the treatment of osteoporosis. Curr Opin Rheumatol. 2005;17(4):462-66.

Frazão JM, Elangovan L, Maung HM, et al. Intermitent Doxercalciferol (1 alpha-hydroxyvitamin D_2) therapy for secondary hyperparathyroidism. Am J Kidney Dis. 2000;36(3):550-61.

Guyton AC, Hall JE. Tratado de fisiologia médica. 10. ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan; 2002.

Heaney RP, Weaver CM. Calcium and vitamin D. Endocrinol Metab Clin North Am. 2003;32(1):181-94.

Holick MF. Vitamin D Deficiency. NEJM. 2007;357(3):266-81.

Kasper D, Fauci A, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL. Harrinson: medicina interna. 16. ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill; 2006.

Khan S. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism among patients with chronic kidney disease. Am J Med Sciences. 2007;333(4):201-7.

Lacour B, Lucas A, Auchere D, Ruellan N, de Serre Patey NM, Drüeke TB. Chronic renal failure is associated with increased tissue deposition of lanthanum after 28-day oral administration. Kidney Int. 2005;67(3):1062-9.

Lacy CF, Armstrong LL, Goldman MP, Lance LL. Drug information handbook international. 17th ed. Ohio: Lexi-Comp.; 2008-2009.

McClung M. Bisphosphonates. Endocrinol Metab Clin North Am. 2003;32:253-71.

Moe S, Chertow GM, Coburn JW, Quarles LD, Goodman WG, Block GA, et al. Achieving NKF-K/DOQI bone metabolism and disease treatment goals with cinacalcet HCl. Kidney Int. 2005;67(2):760-71.

Moe S, Cunningham J, Bommer J, Adler S, Rosansky SJ, Urena-Torres P, et al. Long-term treatment of secondary hyperparathyroidism with the calcimimetic cinacalcet HCl. Nephrol Dial Transplant. 2005;20(10):2186-93.

National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines: Bone metabolism and disease in chronic kidney disease. Am J kidney Dis. 2003;42(Suppl 4):S1-S201.

Raisz LG. Screening for osteoporosis. N Engl J Med. 2005;353(18):164-71.

Rosen CJ. Postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med. 2005;353:595-603.

Salusky IB. A new era in phosphate binder therapy: what are the options? Kidney Int. 2006(105):S10-S15.

Silverman SL. Calcitonin. Endocrinol Metab Clin North Am. 2003;32(1):273-84.

Sprague SM, Llach F, Amdahl M, Taccetta C, Batlle D. Paracalcitol versus calcitriol in the treatment of secondary hyperparathyroidism. Kidney Int. 2003;63(4):1483-90.

Sweetman SC. Martindale guía completa de consulta fármaco-terapéutica. 2. ed. Barcelona: Pharma; 2006.

Tentori F, Hunt WC, Stidley CA, Rohrscheib MR, Bedrick EJ, Meyer KB, et al. Mortality risk among hemodialysis patients receiving different vitamin D analogs. Kidney Int. 2006;70(10):1858-65.

Ureña P, Frazão JM. Calcimimetics agents: review and perspectives. Kidney Int. 2003;63(Suppl 85):S91-S96.

39 FÁRMACOS UTILIZADOS NA DISFUNÇÃO SEXUAL

Ernani Luis Rhoden

Classicamente, a fisiologia da resposta sexual masculina envolve quatro funções sexuais, a saber:

- libido,
- ereção,
- ejaculação,
- orgasmo.

As disfunções sexuais masculinas podem afetar qualquer uma das funções sexuais de forma independente. A disfunção erétil é a disfunção sexual masculina mais comum e é definida como sendo a incapacidade recorrente ou persistente do indivíduo em obter ou manter uma ereção peniana suficiente para uma atividade sexual satisfatória.

Estima-se que aproximadamente 54% dos homens com idades superiores a 40 anos apresentem alguma queixa na esfera da função eretiva. Acredita-se que aproximadamente 25 milhões de homens brasileiros apresentem algum grau de disfunção erétil. Mesmo não sendo uma condição que represente uma ameaça à vida do indivíduo, a disfunção erétil pode apresentar um impacto negativo na autoestima, na qualidade dos relacionamentos afetivos e no convívio social, que, em última análise, afetam substancialmente a sua qualidade de vida. As principais causas de disfunção erétil estão listadas no Quadro 39.1.

Interessante é a observação de que uma série de fatores de risco para a disfunção erétil o são também, de alguma forma, para as doenças cardiovasculares. Por isso, uma abordagem mais global do indivíduo portador de disfunção erétil deve ser adotada, já que diversos estudos demonstram que a disfunção erétil pode representar um marcador para doenças cardiovasculares futuras.

Diversas estratégias terapêuticas estão atualmente disponíveis, desde medidas não medicamentosas (como psicoterapia, terapia a vácuo, tratamento cirúrgico e inserção de prótese peniana) até drogas administradas por via oral ou intracavernosa, incluindo a reposição hormonal. Entretanto, a escolha deve levar em conta a capacidade de adaptação do paciente.

INIBIDORES DA FOSFODIESTERASE-5

A introdução do sildenafil em 1998 revolucionou o tratamento da disfunção erétil. Inicialmente ele foi desenvolvido com a promessa de ter proprie-

QUADRO 39.1
Causas mais frequentes de disfunção erétil de acordo com a sua classificação

a) Psicogênicas
Ansiedade, depressão, distúrbios de comportamento e traumas psicológicos ou sexuais

b) Orgânicas
Doença vascular periférica
Oclusões traumáticas do leito arterial hipogástrico-pudendo-cavernoso
Disfunção venoclusiva dos corpos cavernosos
Endócrinas (hipo ou hipertireoidismo, hipognadismo hipo ou hipergonadotrófico, prolactinomas, diabete melito)
Neurogênicas (AVE, doença de Parkinson, esclerose múltipla)
Álcool, tabagismo e outras drogas de abuso
Medicamentos indutores de disfunção da ereção (betabloqueadores, tiazídicos, espironolactona, hidralazina, antidepressivos tricíclicos, IMAOs, fluoxetina, paroxetina, antagonistas H2 e antiandrogênios)
Lesões pélvicas ou de medula espinal
Cirurgia abdominal e pélvica (especialmente cirurgia de próstata)

c) Mistas
Combinação das disfunções orgânica e psicológica

AVE, acidente vascular encefálico; IMAOs, inibidores da monoaminoxidase

dades antianginosas, entretanto os estudos no início da década de 1990 não mostraram esses efeitos; descobriu-se, contudo, incidentalmente, um efeito positivo na ereção peniana.

Os inibidores da fosfodiesterase-5 são os fármacos de primeira escolha para homens com disfunção erétil de qualquer etiologia, mas com libido preservada. Esses medicamentos atuam melhorando a capacidade de obtenção e manutenção da ereção, de forma suficiente para a relação sexual. Não há evidências de que haja aumento da libido.

O conhecimento da fisiologia da ereção é importante para o entendimento do mecanismo de ação dos inibidores da fosfodiesterase-5. Estímulos eretogênicos provenientes do córtex cerebral, mediados pela facilitação da dopamina nos receptores D2, são enviados aos núcleos paraventriculares no hipotálamo. Desses, são enviados sinais parassimpáticos autonômicos, com a liberação de acetilcolina na periferia. A acetilcolina atua reduzindo a norepinefrina das fibras simpáticas nos corpos cavernosos e estimula diretamente a liberação de óxido nítrico, o qual aumenta a síntese de GMPc – assim há relaxamento das células musculares lisas dos corpos cavernosos, levando à vasodilatação e ao ingurgitamento peniano. Limitando a ação vasodilatadora do óxido nítrico, o GMPc é degradado continuamente pela enzima fosfodiesterase-5. Dentre as 11 isoenzimas descobertas até o momento, o subtipo 5 é a predominante nos corpos cavernosos.

O sildenafil e seus congêneres, vardenafil e tadalafil, atuam inibindo por hidrólise a enzima que degrada o GMPc, a fosfodiesterase-5, o que aumenta os níveis de GMPc nas células musculares lisas, favorecendo a manutenção da ereção peniana. Visto que a estimulação

sexual é necessária para a produção de óxido nítrico, o qual atua promovendo a síntese de GMPc, esses agentes não têm efeito na ausência desse estímulo. Assim, é um ponto importante a ser esclarecido ao paciente que é necessária a estimulação preliminar e a excitação emocional.

Todos os inibidores da fosfodiesterase tipo 5 agem da mesma forma, não havendo evidências definitivas de superioridade de eficácia entre eles. As principais diferenças se referem às propriedades farmacocinéticas. O início de efeito é similar em todos, aproximadamente 30-60 minutos; a duração do efeito, entretanto, difere consideravelmente. O sildenafil e o vardenafil apresentam duração de efeito de cerca de 2 e 5 horas, respectivamente; já o tadalafil pode ser eficaz por até 36 horas – razão pela qual tem sido denominado "pílula do fim de semana".

É fundamental que o médico que esteja assistindo o paciente com disfunção erétil e que venha a prescrever os inibidores da fosfodiesterase-5 oriente adequadamente o seu paciente quanto à administração, ao ajuste das doses e às expectativas de resultado.

Relatos de infarto agudo do miocárdio e morte súbita em usuários do sildenafil levaram ao questionamento de que ele poderia estar associado a aumento do risco cardíaco em homens com disfunção erétil. Não há, entretanto, ensaios clínicos que ratifiquem essa hipótese, e muitos estudos disponíveis não avaliaram adequadamente pacientes com insuficiência cardíaca, infarto ou acidentes vasculares cerebrais e aqueles com hipertensão não controlada. A atual recomendação é a de que esses fármacos sejam usados com cautela em homens com doença cardíaca. O Quadro 39.2 resume as principais recomendações da American College Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) para o uso clínico do sildenafil em pacientes com doença cardíaca. É prudente estender as mesmas recomendações para os outros representantes.

Sildenafil

Nomes comerciais. Revatio®, Viagra®.

Apresentações. Cpr de 20 mg; cpr revestidos de 25, 50 ou 100 mg (caixa com 4 cpr).

Usos. Disfunção erétil, hipertensão arterial pulmonar.

Contraindicações. Pacientes em uso intermitente ou contínuo de nitratos, pois ocorre potencialização dos efeitos hipotensores desses fármacos.

Posologia

- *Disfunção erétil*: a dose usual é de 50 mg antes das relações sexuais. A dose máxima é de 100 mg. Não deve ser administrado mais do que uma vez ao dia, independentemente da dose utilizada. Em idosos, iniciar com 25 mg.
- *Hipertensão pulmonar primária*: 25 mg, 2x/dia, ajustada conforme a resposta.

Modo de administração. VO, aproximadamente 1-2 horas antes da relação sexual. Refeições ricas em gordura podem reduzir a quantidade de absorção do sildenafil.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção*: é rápida a partir do trato gastrintestinal (TGI).
- *Início de ação:* ~1 h.
- *Duração de efeito:* 2-4 h.
- *Pico plasmático:* 30-120 min.
- *Biotransformação:* metabolismo hepático.

QUADRO 39.2
Resumo das recomendações da ACC/AHA para o uso do sildenafil

É absolutamente contraindicado o uso concominante de sildenafil e nitratos.

Os efeitos cardiovasculares do sildenafil podem ser potencialmente perigosos em:

- Pacientes com isquemia coronária ativa que não estejam em uso de nitrato (p. ex., teste de esforço positivo para isquemia)
- Pacientes com insuficiência cardíaca e com nível pressórico e *status* volêmico baixos
- Pacientes em esquema anti-hipertensivo complicado e em uso de várias drogas
- Pacientes em uso de drogas que podem prolongar a meia-vida do sildenafil

Fonte: Cheitlein e cols. (1999).

- *Ligação a proteínas plasmáticas*: ~96%.
- *Meia-vida*: 4 h. Em idosos, há uma diminuição do *clearence* plasmático, ocorrendo um aumento de aproximadamente 40% na concentração plasmática.
- *Eliminação*: fezes (80%) e urina (13%) na forma de metabólitos.

Ajuste para função hepática e renal. Iniciar com doses menores, 25 mg, em pacientes com cirrose ou insuficiência renal (IR) com DCE < 30 mL/min.

Efeitos adversos. Os mais comuns incluem cefaleia, dispepsia, rubor facial, *rash*, congestão nasal. Menos comumente, podem ocorrer alteração transitória da visão (especialmente cromatopsias), infecções do trato urinário, tontura, reações de hipersensibilidade.

Interações. O sildenafil potencializa os efeitos hipotensores dos nitratos (mono e dinitrato de isossorbida, nitroglicerina). O uso concomitante com alfa-bloqueadores (doxazosina) pode levar à hipotensão sintomática (não administrar doses maiores de 25 mg em até 4 horas após a ingestão de qualquer alfa-bloqueador). Também pode potencializar os efeitos de outros anti-hipertensivos. A concentração do sildenafil pode ser aumentada com amprenavir, cimetidina, ciprofloxacino, claritromicina, clozapina, diltiazem, digoxina, eritromicina, etanol, fluconazol, fluoxetina, fluvoxamina, ritonavir, isoniazida, itraconazol, cetoconazol, levodopa, metoprolol, metronidazol, miconazol, nefazodona, nelfinavir, omeprazol, fenitoína, rifambutina, rifampicina, ácido valproico e verapamil (no uso concomitante com esses fármacos não administrar doses maiores de 25 mg de sildenafil em até 4 horas após a ingestão). O risco de sangramento com a varfarina pode ser aumentado.

Gestação e lactação. Categoria de risco B na gestação. A secreção no leite materno é desconhecida; usar com cautela na lactação.

Comentários

- Considerar o risco cardiovascular, pois há um certo grau de risco cardíaco associado à atividade sexual.
- Usar com cautela em pacientes com deformidade peniana (angulação excessiva, fibrose cavernosa, doença de Peyronie) e que apresentem predisposição ao priapismo (anemia falciforme, mieloma múltiplo, leucemia) ou que apresentem evento cardiovascular em menos de 6 meses.

Tadalafil

Nome comercial. Cialis®.

Apresentação. Cpr revestidos de 20 mg (caixas com 2-4 cpr).

Uso. Disfunção erétil.

Contraindicações. Pacientes em uso intermitente ou contínuo de nitratos, pois ocorre potencialização dos efeitos hipotensores desses fármacos.
Posologia. A dose usual é de 10 mg antes das relações sexuais. A dose máxima é de 20 mg. Não deve ser administrado mais do que uma vez ao dia, independentemente da dose utilizada. Em idosos, não é necessário ajuste.
Modo de administração. VO, aproximadamente 1 hora antes da relação sexual. Refeições ricas em gordura não interferem na sua absorção. Pode ser administrado com ou sem alimentos. Também não há interação com álcool.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção*: é rápida a partir do TGI.
- *Início de ação:* 1 h.
- *Duração de efeito:* 36 h.
- *Pico plasmático:* 2 h.
- *Biotransformação:* metabolismo hepático.
- *Ligação a proteínas plasmáticas:* 94%.
- *Meia-vida:* 17,5 h. Em idosos, há uma diminuição do *clearence* plasmático, ocorrendo um aumento de aproximadamente 40% na concentração plasmática.
- *Eliminação:* fezes (61%) e urina (13%) na forma de metabólitos inativos.

Ajuste para função hepática e renal. Na insuficiência hepática (IH) Child A ou B: não exceder 10 mg/dia. Na IH grave, não é recomendado o uso de tadalafil. Na IR com DCE 31-50 mL/min, iniciar com 5 mg; a dose máxima recomendada é de 10 mg, com intervalos de pelo menos 48 horas. Se DCE < 30 mL/min, dose máxima de 5 mg.
Efeitos adversos. Os mais comuns incluem cefaleia, dispepsia, dor lombar, rubor facial, congestão nasal. Menos comumente, podem ocorrer alteração transitória da visão, infecções do trato urinário, tontura, reações de hipersensibilidade, síncope, hipertensão, hipotensão.
Interações. Cetoconazol, ritonavir, eritromicina, itraconazol e rifampicina aumentam os seus níveis séricos (utilizar doses menores de tadalafil). O tadalafil potencializa os efeitos hipotensores dos nitratos (mono e dinitrato de isossorbida, nitroglicerina).

Comentários

- Considerar o risco cardiovascular, pois há um certo grau de risco cardíaco associado à atividade sexual.
- Usar com cautela em pacientes com deformidade peniana (angulação excessiva, fibrose cavernosa, doença de Peyronie) e que apresentem predisposição ao priapismo (anemia falciforme, mieloma múltiplo, leucemia) ou que apresentem evento cardiovascular em menos de 6 meses.
- Usar com cautela em pacientes com úlcera péptica ativa.

Vardenafil

Nomes comerciais. Levitra®, Vivanza®.
Apresentações. Cpr revestidos de 5, 10 ou 20 mg (caixa com 1 ou 4 cpr).
Uso. Disfunção erétil.
Contraindicações. Pacientes em uso de nitratos ou alfa-bloqueadores, pois ocorre potencialização dos efeitos hipotensores desses.
Posologia. A dose usual é de 10 mg antes das relações sexuais. A dose máxima é de 20 mg. Não deve ser administrado mais do que uma vez ao dia, independentemente da dose utilizada. Em idosos, iniciar com 5 mg.
Modo de administração. VO, aproximadamente 1 hora antes da relação sexual. Refeições ricas em gordura podem reduzir a quantidade da sua absorção.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção*: é rápida a partir do TGI.
- *Pico plasmático:* em até 15 min.
- *Biotransformação:* metabolismo hepático.

- *Ligação a proteínas plasmáticas:* ampla.
- *Meia-vida:* 4-5 h.
- *Eliminação:* fezes (91-95%) e urina (2-6%) na forma de metabólitos.

Ajuste para função hepática e renal. Na IH Child B, utilizar 5 mg. Não é necessário ajuste na IR, mas é prudente utilizar doses menores.

Efeitos adversos. Os mais comuns incluem rubor facial, cefaleia, tontura, dispepsia, náusea, rinite, sinusite, sintomas gripais, congestão nasal, mialgia. Menos comumente, podem ocorrer hipertensão, reações de fotossensibilidade, síncope, insônia, angina, fotofobia, distúrbios da visão.

Interações. Ritonavir, indinavir, eritromicina, itraconazol e cetoconazol reduzem o metabolismo e a eliminação do vardenafil, levando a um grande aumento das suas concentrações (utilizar doses menores de vardenafil com o uso concomitante desses fármacos). Hipotensão grave ocorre com os alfa-bloqueadores e nitratos.

Comentários

- Considerar o risco cardiovascular, pois há um certo grau de risco cardíaco associado à atividade sexual.
- Usar com cautela em pacientes com deformidade peniana (angulação excessiva, fibrose cavernosa, doença de Peyronie), e que apresentam predisposição ao priapismo (anemia falciforme, mieloma múltiplo, leucemia) ou que apresentam evento cardiovascular em menos de 6 meses (faltam estudos na última situação).

ANDROGÊNIOS

A reposição hormonal com androgênios está indicada para casos de hipogonadismo com quadro clínico característico e confirmação laboratorial (testosterona livre e total). Uma consideração importante é o uso inadequado de hormônios andrógenos por fisiculturistas e atletas com o objetivo de ganhar massa muscular e melhorar a *perfomance* física.

> A testosterona apresenta ações centrais que estimulam a libido e também ações periféricas em nível do corpo cavernoso, que fazem a manutenção do trofismo da musculatura lisa cavernosa, expressão gênica da enzima oxido nítrico sintase, assim como efeito potencial na tonicidade vascular tem sido referidas na literatura.

Diversas formulações estão disponíveis para administração VO, IM, transmucosa ou transdérmica (Tab. 39.1). No nosso meio, as formulações mais frequentemente utilizadas são as formas injetáveis. Os ésteres de testosterona, por seu baixo custo e longo intervalo de administração, são os mais amplamente utilizados, mas não reproduzem as variações circadianas normais. As formas alquiladas de testosterona, pelo seu potencial efeito hepatotóxico, não devem ser utilizadas. Mesterolona e metiltestosterona são formulações orais da testosterona, modificadas para suplantar o metabolismo de primeira passagem; apresentam, no entanto, absorção errática e significativo risco de hepatotoxicidade.
A reposição hormonal com androgênios exige cuidados quanto aos potencias efeitos adversos. Devem ser realizados toque retal, perfil lipídico, provas de função hepática, hemograma e PSA a cada três meses no primeiro ano e, após, semestralmente.

Formas orais

Os primeiros androgênios para administração via oral foram as formas alquiladas de testosterona (metiltestosterona e fluoximesterolona), as quais revelaram índices inaceitáveis de hepatotoxicidade, inclusive com a indução de neoplasias benignas e malignas de fígado, o que motivou a sua proscrição do arsenal terapêutico.

Mais recentemente, uma formulação farmacêutica foi desenvolvida e consiste em uma fórmula oral esterificada, o undecanoato de testosterona (Androxon®, cps de 40 mg), que é absorvida preferencialmente pelo sistema linfático e metabolizada em testosterona. O problema dessa formulação, todavia, é a limitação de sua eficácia em função de variações em sua biodisponibilidade, com flutuações em seus níveis séricos e subsequente dificuldade em monitorar os níveis séricos de testosterona obtidos com a reposição. Ocorre, ainda, a necessidade de sua administração em várias doses diárias, em decorrência de sua curta meia-vida, além da sua conservação em ambiente refrigerado. Seu custo elevado configura outro ponto a ser considerado na escolha terapêutica.

Formas injetáveis

As formulações intramusculares de testosterona contam com o cipionato, o enantato, o propionato e o undecanoato de testosterona.

Cipionato de testosterona: trata-se de ésteres de testosterona em solução oleosa, administrados por via intramuscular, que são lentamente absorvidos da fase lipídica. O cipionato de testosterona está disponível em concentrações de 100 e 200 mg/mL. Sua meia-vida é de aproximadamente 8 dias, podendo ser utilizado em intervalos de 2-4 semanas. A dose em homens hipogonádicos varia de 50-400 mg.
Enantato de testosterona: está disponível em solução oleosa de 200 mg/mL. A dose sugerida é de 50-400 mg em intervalos de 2-4 semanas.
Propionato de testosterona: é um éster disponível em solução oleosa. Doses de 25-50 mg podem ser administradas de 2-3 vezes por semana. Infecção, vermelhidão, dor ou irritação no local da injeção intramuscular de testosterona são raras.
Undecanoato de testosterona: disponível em ampolas de 1.000 mg em 4 mL de solução oleosa. Níveis fisiológicos são obtidos após 3 dias, e a concentração máxima, entre 1-2 semanas. Recomenda-se o intervalo de 6 semanas entre a primeira e a segunda injeção e, após, de 10-14 semanas entre as administrações.

Nomes comerciais. Androxon® (undecanoato), Deposteron IM® (cipionato), Durateston® (ésteres), Estandron P® (ésteres associados com estradiol), Nebido® (undecanoato).
Apresentações. Amp de 2 mL com 200 mg; amp de 1 mL com 250 mg; amp de 4 mL com 1.000 mg; cps de 40 mg.
Usos. Hipogonadismo primário e secundário, puberdade masculina atrasada, câncer de mama inoperável.
Contraindicações. Hiperplasia prostática benigna significativamente sintomática e não tratada; câncer de mama em homens ou de próstata; doença cardíaca, renal ou hepática graves; hipercalcemia associada a tumores.

Posologia

Hipogonadismo

- Crescimento puberal inicial: 40-50 mg/m²/dose, 1x/mês (cipionato de testosterona).
- Fase de crescimento tardia: 100 mg/m²/dose, 1x/mês (cipionato de testosterona), até que o crescimento cesse.
- Manutenção da virilização: 100 mg/m²/dose, 1x/mês (cipionato de testosterona).

Puberdade masculina atrasada

- 40-50 mg/m²/dose, 1x/mês (cipionato de testosterona) até que o crescimento atinja os padrões da puberdade.

Obs.: da formulação com undecanoato de testosterona pode-se administrar 1.000 mg a cada 10-14 semanas.

Modo de administração. A formulação injetável é para administração IM. As formas orais são melhor absorvidas quando administradas junto com as refeições.

Parâmetros farmacocinéticos. A duração de ação das formulações cipionato e ésteres é < 2-4 semanas; undecanoato de testosterona tem uma duração de efeito maior e pode ser administrado a cada 10-14 semanas. Circula ligado à globulina ligadora de hormônios sexuais e à albumina. Sofre metabolização hepática, com a formação de metabólitos, os quais são excretados na urina (90%) e nas fezes (6%).

Ajuste para função hepática e renal. Reduzir a dose na IH e na IR.

Efeitos adversos. Ansiedade, agressividade, agitação, insônia, depressão, cefaleia, alteração da libido, maior frequência de ereções, hiperplasia prostática, náusea, vômito, diarreia, dor abdominal, cãibra, aumento de peso, icterícia, acne, seborreia, calvície, policitemia, alterações das provas de função hepática, edema, hipertensão, dor testicular, priapismo, mialgia, artralgia, hipercalcemia, hipoglicemia, hipercolesterolemia.

Interações. O risco de sangramento com os anticoagulantes orais (varfarina) pode ser aumentado. A retenção hídrica é aumentada com o uso de corticoides. Os androgênios podem intensificar os efeitos hipoglicemiantes da insulina. Os barbitúricos podem aumentar a sua depuração.

Gestação e lactação. Categoria de risco X na gestação. É secretado no leite materno, contraindicado na lactação.

Comentários

- Há risco de abuso por adolescentes e fisiculturistas.
- Recomenda-se exames periódicos de próstata e hemograma.
- Controlar o crescimento ósseo, pois pode ocorrer fechamento prematuro das epífises ósseas.

Formas transmucosas

Trata-se de um sistema bucal mucoadesivo semelhante a um comprimido (Striant®), contendo 30 mg de testosterona biodegradável de alta solubilidade. Idealizado para evitar o metabolismo de primeira passagem hepático, esse sistema promove liberação controlada e sustentada de testosterona, devendo ser aplicado na gengiva duas vezes ao dia, logo acima do dente incisivo, alternando-se o lado. Irritação gengival pode ocorrer, mas geralmente é transitória, sendo que eventos importantes são incomuns.

Níveis estáveis de testosterona são obtidos após a segunda aplicação. Já com a suspensão do tratamento, os níveis séricos caem abaixo do nível normal em 2-4 horas. Ainda que não tenham sido investigados em estudos controlados, a escovação dentária, o enxágue bucal e o uso de bebidas alcoólicas não parecem afetar a absorção de testosterona, como referem estudos clínicos de fase 3.

O nível sérico de testosterona deve ser avaliado após 4-12 semanas do início do tratamento, previamente à aplicação da dose matinal.

Formas transdérmicas

A grande vantagem dessas formas é a sua capacidade de mimetizar o ritmo circadiano e de proporcionarem menor ocorrência de níveis suprafisiológicos. Englobam o gel de testosterona e os adesivos escrotais e não escrotais.

Gel de testosterona

A formulação disponível é a forma em gel hidroalcoólico de testosterona a 1%. A aplicação única na pele limpa e seca dos ombros, braços e/ou abdome disponibiliza testosterona de forma contínua por 24 horas, sendo aproximadamente 10%

da dose aplicada absorvida para a circulação sistêmica. O nível sérico de testosterona estabiliza-se a partir do segundo ou terceiro dia de tratamento. Quando o tratamento com testosterona gel é suspenso após esse período, os níveis de testosterona se mantêm normais por 24-48 horas e retornam para os níveis pré-tratamento após 5 dias. As concentrações de diidrotestosterona aumentam paralelamente às concentrações de testosterona durante o tratamento com testosterona gel.

O contato direto com a pele, no local onde foi aplicado o gel de testosterona, causa a sua absorção, processo desfavorecido pela presença de barreiras físicas, como o contato com a roupa (fenômeno da transferência). Recomenda-se que o paciente lave as mãos com água e sabão após a aplicação, evitando o contato indesejável com os olhos, e cubra a área após a secagem do gel. Semelhantemente, o contato pele a pele da área de aplicação do gel com crianças e pessoas do sexo feminino deve ser evitado nas primeiras horas.

O gel de testosterona não deve ser aplicado na genitália. Ainda que seja recomendado aguardar de 5-6 horas após a aplicação para tomar banho ou nadar, a realização dessas atividades após 1 hora da aplicação parece não influir na absorção. Uma reação inflamatória discreta no local da aplicação ocorre ocasionalmente (3-5%), mas não há relatos de suspensão de tratamento por esse motivo.

Recomenda-se o início do tratamento com 5 g de gel testosterona 1%, aplicado uma vez ao dia, de preferência pela manhã, na pele seca e limpa. Os níveis séricos de testosterona devem ser medidos 14 dias após o início do tratamento, podendo a dose ser aumentada caso não seja atingido o patamar desejado.

Adesivo de testosterona

Os adesivos de testosterona apresentam algumas vantagens. Visto que apresentam a característica peculiar de ser uma forma de reposição transdérmica oclusiva, não ocorre a interferência com a presença das roupas, como verificado com a testosterona tópica (fenômeno da transferência). Também não é necessário remover o adesivo durante atividade sexual ou banho.

Os **adesivos escrotais** têm apresentação de 5 e 10 mg de testosterona, sendo que a concentração sérica máxima é obtida em 2-4 horas a partir da administração. Têm a desvantagem de necessitar de tricotomia escrotal, eventualmente induzem irritação na pele do escroto e, em muitos casos, o indivíduo percebe dificuldade em manter o adesivo na pele escrotal. Além disso, os níveis mais elevados de diidrotestosterona, decorrentes da abundância da enzima 5-α-redutase na pele escrotal, tem sido citado como um problema potencial, ainda que não se saiba sobre sua importância fisiopatogênica.

Os **adesivos transdérmicos não escrotais** de testosterona são aplicados na pela seca e limpa das costas, abdome, coxas ou braços, liberando testosterona de forma contínua durante as 24 horas e simulando os níveis séricos do ritmo circadiano normal de homens jovens. Deve ser aplicado preferencialmente à noite. Estão disponíveis duas dosagens que liberam 5 ou 10 mg por dia. Os níveis séricos normais de testosterona são atingidos já no primeiro dia de tratamento. Em homens com mais de 65 anos, a quantidade de testosterona absorvida é aproximadamente 20% menor do que nos mais jovens. Não existem dados sobre o uso de adesivos de testosterona em pacientes com insuficiência renal ou hepática.

Os efeitos adversos mais frequentes relacionam-se à irritação local no sítio de aplicação do adesivo, efeito que, em maior ou menor grau, acomete a maior parte dos pacientes. A irritação cutânea leve pode ser tratada com hidrocortisona tópica. A aplicação de creme de triancinolona 0,1% sob o adesivo reduz a incidência e a

TABELA 39.1
Doses, vantagens e desvantagens das diferentes formas de administração de testosterona

Via	Droga	Dose/intervalo	Vantagens	Desvantagens
Intramuscular	Cipionato de testosterona	50-400 mg/2-4 semanas	Baixo custo	• Picos suprafisiológicos • Dor local • Consultas frequentes
Intramuscular	Enantato de testosterona	50-400 mg/2-4 semanas	Baixo custo	• Picos suprafisiológicos • Dor local • Consultas frequentes
Intramuscular	Propionato de testosterona	25-50 mg/2-3x/ semana	Baixo custo	• Picos suprafisiológicos • Dor local • Consultas frequentes
Intramuscular	Undecanoato de testosterona	1.000 mg/3 meses	Longa duração	Alto custo
Transdérmica – Gel	Gel de testosterona hidroalcoólica	5-10 mg/dia	• Reproduz ciclo circadiano • Irritação local mínima	• Alto custo • Transferência
Transdérmica – Adesivo	Testosterona não modificada	2,5-5 mg/dia	Reproduz ciclo circadiano	Irritação local
Transmucosa – Bucal	Testosterona não modificada	30 mg/2x/dia	Reproduz ciclo circadiano	Há poucos estudos
Subcutânea – Pellets	Buciclato de testosterona	1.200 mg/4-6 meses	Longa duração	• Implante cirúrgico • Dor, infecção • Extrusão
Oral	Undecanoato de testosterona	120-160 mg em várias doses diárias	Administração cômoda	• Necessita refrigeração • Custo elevado • Variabilidade na biodisponibilidade

severidade da irritação, não alterando a absorção de testosterona. Recomenda-se a alternância do local de aplicação, com intervalo de pelo menos uma semana entre duas aplicações no mesmo local.

REFERÊNCIAS

Brunton LL, Lazo JS, Parker KL. Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 11th ed. New York: McGraw-Hill; 2006.

Cheitlin MD, Hutter AM, Brindis RG, Ganz P, Kaul S, Russell RO Jr, et al. ACC/AHA Expert Consensus Document. Use of sildenafil (Viagra) in patients with cardiovascular disease. Circulation. 1999;99:168-77.

Fuchs, FD, Wannmacher L, Ferreira MB. Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004.

Lacy CF, Armstrong LL, Goldman MP, Lance LL. Drug information handbook international. 17th ed. Ohio: Lexi-Comp.; 2008-2009.

Raja SG, Nayak SH. Sildenafil: emerging cardiovascular indications. Ann Thorac Surg. 2004;78(4):1496-506.

Rhoden EL, Morgentaler A. Risks of testosterone-replacement therapy and recommendations for monitoring. N Engl J Med. 2004;350(5):482-92.

Sadock BJ, Sadock VA, Sussman N. Manual de farmacologia psiquiátrica de Kaplan & Sadock. 4. ed. Porto Alegre: Artmed; 2006.

Sweetman SC. Martindale guía completa de consulta fármaco-terapéutica. 2. ed. Barcelona: Pharma; 2006.

40 ANTIEPILÉPTICOS

Marino Muxfeldt Bianchin
Jordana de Fraga Guimarães
Lenise Valler
Josemir W. Sander

A palavra *epilepsia* é originada do grego e significa *ser tomado, atacado* ou *dominado*. Atualmente, as epilepsias são um grupo de doenças que têm em comum crises epilépticas que recorrem na ausência de condições tóxicas, metabólicas ou febris. Crises epilépticas são eventos paroxísticos, recorrentes e estereotipados, caracterizados por alterações comportamentais ou outras alterações clínicas. Essas alterações podem ir desde breves paradas comportamentais até convulsões tônico-clônicas generalizadas e prolongadas. Os sintomas clínicos refletem disfunções temporárias de conjuntos de neurônios de uma parte do cérebro (crises focais) ou, então, de áreas mais extensas, que envolvem os dois hemisférios cerebrais (crises generalizadas). O termo convulsão é normalmente empregado para descrever crises caracterizadas por contrações musculares paroxísticas e intensas (p. ex., crises tônico-clônicas generalizadas). Portanto, o termo é inapropriado para descrever todos os tipos de crises epilépticas, já que muitas delas podem consistir unicamente em alteração do estado de consciência, por exemplo.

Ainda que frequentemente a etiologia das epilepsias não possa ser identificada, a doença muitas vezes é decorrente de diversas outras condições clínicas, tais como malformações do córtex cerebral, tumores, doença cerebrovascular isquêmica ou hemorrágica, neurocisticercose, causas genéticas e lesões decorrentes de traumatismo craniano.

O papel primordial das sinapses de mediar a comunicação entre os neurônios sugere que defeitos na função sináptica podem levar a crises convulsivas. Tanto uma redução na atividade sináptica inibitória (p. ex., gabaérgica) quanto um aumento na atividade excitatória (p. ex., glutamatérgica) podem estar envolvidas na gênese das crises epilépticas.

O tratamento com fármacos antiepilépticos tem como objetivo a prevenção das crises epilépticas, evitando, no entanto, efeitos adversos mais graves decorrentes do uso crônico desses fármacos em determinados pacientes. O controle de crises diminui a morbidade associada às epilepsias, aumenta a qualidade de vida dos pacientes acometidos e contribui para manter ou restaurar o perfil psicossocial normal do paciente. Ainda considerando-se o tratamento farmacológico das epilepsias, é discutido qual o melhor momento de iniciar o uso crônico de antiepilépticos em um determinado paciente, uma vez que, pela definição de epilepsia, uma única crise não caracteriza a doença. Para essa decisão, devem ser avaliados os riscos de recorrência das crises e do tratamento prolongado.

Os fatores envolvidos com maior risco de recorrência de crises epilépticas são os seguintes:

- Início das crises após os 10-12 anos
- Lesão estrutural conhecida
- Anormalidades no eletrencefalograma (EEG)
- Crises parciais
- História familiar
- Alterações no exame neurológico

Os fármacos antiepilépticos reduzem o risco de recidiva depois de uma crise tônico-clônica generalizada. No entanto, o tratamento precoce de crises não parece afetar o prognóstico das epilepsias a longo prazo. A decisão de tratar um determinado paciente deve ser fundamentada na estimativa do risco de novas crises, dos efeitos adversos dos fármacos antiepilépticos, nas consequências de crises recorrentes para o paciente e na expectativa razoável de que irá aderir ao tratamento prescrito.

A escolha do fármaco é feita de acordo com o tipo de crise apresentada pelo paciente, considerando-se também a tolerabilidade, os efeitos adversos, a comodidade posológica e os custos (Tab. 40.1).

Drogas como carbamazepina, oxcarbazepina, lamotrigina, fenitoína, topiramato e ácido valproico agem principalmente pela inativação dos canais de Na^+ voltagem-dependentes. Outros antiepilépticos, como o fenobarbital e os benzodiazepínicos, agem pela ativação de receptores GABA-A, o que leva a um aumento do fluxo de Cl^- para dentro das células, hiperpolarizando-as. O ácido valproico também age por meio da inibição dos canais de Ca^{2+} voltagem-dependentes (tipo T) nos núcleos de interconexão talâmicos. A gabapentina promove aumento da liberação do neurotransmissor GABA (ácido γ-aminobutírico) por meio de um mecanismo ainda desconhecido. O topiramato, além da sua ação sobre os canais de Na^+, parece também aumentar a atividade gabaérgica e limitar a ativação dos receptores glutamatérgicos AMPA e kainato.

Aproximadamente 75 a 85% das pessoas com epilepsia vão responder inicialmente ao tratamento farmacológico em algum grau. No entanto, uma parcela significativa dos pacientes tratados farmacologicamente para crises parciais ou secundariamente generalizadas não terá suas crises controladas. É importante também enfatizar que, apesar de algumas epilepsias entrarem em remissão, nenhum tratamento clínico pode eliminá-las. Nos estudos comparativos controlados, carbamazepina, fenitoína, primidona e fenobarbital parecem igualmente efetivos na supressão das crises parciais e secundariamente generalizadas. O ácido valproico é igualmente efetivo contra crises secundariamente generalizadas, mas parece ser inferior no controle das crises parciais complexas. Alguns benzodiazepínicos (p. ex., clobazam e clonazepam) podem ser utilizados como coadjuvantes no tratamento das epilepsias. Eles são abordados no Capítulo 49, "Ansiolíticos e hipnóticos". Nos casos refratários, é recomendado inicialmente aumentar a dose da droga antiepiléptica até o maior nível tolerado. Na ausência de resposta, deve-se substituir o fármaco em uso por outro antiepiléptico, já que, mesmo em drogas com mecanismos de ação

similares, a falta de resposta a uma droga não impede necessariamente uma boa resposta à outra. Se com monoterapia não ocorrer melhora, é possível a associação de antiepilépticos. Nessa última abordagem, deve-se, entretanto, ficar atento para as significativas interações farmacológicas existentes entre os medicamentos. A Tabela 40.1 sugere opções terapêuticas baseadas na clínica das crises epilépticas.

TABELA 40.1
Escolha dos antiepilépticos disponíveis no mercado brasileiro de acordo com o tipo de crise

Tipo de crise	1ª escolha	2ª escolha
Parciais Simples e complexas Secundariamente generalizadas	Carbamazepina Oxcarbazepina Fenitoína Ácido valproico	Gabapentina Lamotrigina Topiramato Primidona Clobazam* Clonazepam*
Generalizadas Crises de ausência	Ácido valproico	Lamotrigina Clonazepam* Clobazam*
Generalizadas Mioclônicas	Ácido valproico	Lamotrigina Clonazepam* Clobazam*
Generalizadas Tônicas e tônico-clônicas	Carbamazepina Fenitoína Ácido valproico	Lamotrigina Topiramato Fenobarbital Primidona

* Fármacos usados em associação com outros antiepilépticos.

Não há consenso quanto à suspensão do tratamento com antiepilépticos. Muitas vezes, considerando-se o tipo de epilepsia, o tratamento poderá ser interrompido após uma remissão por longos períodos. A chance de uma interrupção bem sucedida é maior naqueles pacientes que tiveram pronta remissão das crises com monoterapia, remissão das crises por mais de quatro anos (e não por dois anos) e naqueles com exame neurológico, neuroimagem e EEG normal. De forma inversa, aqueles pacientes que necessitaram politerapia, aqueles que apresentaram muitas convulsões tônico-clônicas generalizadas antes do controle de crises ser atingido e naqueles com EEG e neuroimagem alterados ou presença de crises mioclônicas, a retirada dos fármacos tem maior chance de não ser bem-sucedida. O paciente deve participar da decisão de suspensão. Caso for decidida a interrupção do tratamento, a parada deverá ser feita de maneira gradual para evitar a precipitação de crises ou até mesmo de estado de mal epiléptico.

Os contraceptivos orais podem ter a sua eficácia diminuída pela indução do seu metabolismo provocada pelo uso de antiepilépticos. Sendo assim, o uso de contraceptivos orais deve ser adaptado ou, então, outros métodos devem ser abordados com a paciente.

Fármacos antiepilépticos usados durante o primeiro trimestre da gestação estão relacionados à teratogenicidade, incluindo malformações cardía-

cas e defeitos de fechamento do tubo neural. Para as mulheres que desejam engravidar, a administração de ácido fólico antes da concepção minimiza os defeitos de fechamento do tubo neural relacionados a esses fármacos. Ainda, a administração de vitamina K ao bebê é recomendada para a profilaxia de hemorragias nos recém-nascidos, já que os antiepilépticos têm sido associados à deficiência dessa vitamina nos neonatos de mães que utilizam esses fármacos.

Ácido valproico/valproato de sódio

Genérico. Valproato de sódio.
Apresentações. Fr de 100 mL com 50 mg/mL.
Nomes comerciais. Depakene® (ácido valproico), Depakote® (divalproato sódico), Epilenil® (ácido valproico), Torval® (ácido valproico + valproato de sódio), Valpakine® (ácido valproico), Valprene® (valproato de sódio).
Apresentações. Cpr de 200, 250, 300 e 500 mg; fr de 100 mL com 250 mg/5 mL.
Usos. Crises parciais (simples e complexas e secundariamente generalizadas) e crises generalizadas (ausência típica e atípica, mioclônicas, tônicas, clônicas, tônico-clônicas); mania aguda; profilaxia da enxaqueca.
Contraindicações. Distúrbios do ciclo da ureia, doenças hepáticas, hipersensibilidade conhecida a essas medicações.
Posologia. Iniciar com 250 mg, 1x/dia. Pode ser aumentada para 250 mg, 3x/dia, no curso de 3-6 dias. Dose máxima: 60 mg/kg/dia. A retirada deve ser gradual para evitar síndrome de abstinência ou ocorrência de crises epilépticas. Os comprimidos de liberação prolongada podem ser administrados 1x/dia.
Modo de administração. VO. Administrar os comprimidos com alimentos.

Parâmetros farmacocinéticos

- O ácido valproico é rapidamente absorvido, atingindo pico de concentração sérica em 1-4 horas.
- A absorção é retardada se a administração ocorre junto com alimentos.
- Liga-se intensamente a proteínas plasmáticas (90%).
- Sofre metabolização hepática, gerando metabólitos ativos, os quais são excretados 30-50% na urina.
- A meia-vida em adultos é de 9-16 horas.

Ajuste para função hepática e renal. Pode ser necessário reduzir a dose na IH. É contraindicado na doença hepática grave. Usar com cautela na IR.
Efeitos adversos. Os efeitos mais comuns (> 1%) incluem sonolência, tontura, insônia, nervosismo, alopecia, náusea, vômito, diarreia, dor abdominal, dispepsia, anorexia, tremor, fraqueza, infecções do trato respiratório superior, hipertensão, palpitação, edema, taquicardia, amnésia, depressão, ganho de peso, visão borrada. Os menos comuns (< 1%) são agranulocitose, trombocitopenia, alteração no tempo de coagulação, alteração da função hepática, hepatotoxicidade, pancreatite, anemia aplásica, alucinações, síndrome dos ovários policísticos, ataxia, alterações cognitivas, hiperglicemia, amenorreia, dismenorreia, incontinência urinária, retenção urinária.
Interações. O ácido valproico pode aumentar, diminuir ou não ter nenhum efeito sobre os níveis de carbamazepina e de fenitoína. Ele pode aumentar a concentração de diazepam, lamotrigina, nimodipina, fenobarbital e antidepressivos tricíclicos. Clorpromazina, macrolídeos e isoniazida podem inibir o metabolismo do ácido valproico. Salicilatos podem deslocar o ácido valproico dos sítios de li-

gação às proteínas plasmáticas e causar, com isso, intoxicação aguda. Cimetidina e fluoxetina podem inibir o seu metabolismo. O ácido valproico pode descolar a clozapina dos seus sítios de ligação às proteínas plasmáticas, resultando em níveis diminuídos de clozapina. Carbamazepina, lamotrigina e fenitoína podem induzir o metabolismo do ácido valproico. O aciclovir pode reduzir níveis séricos de ácido valproico. Associado a clonazepam ou clobazam, pode levar ao desenvolvimento de encefalopatia ou estado de ausência. A dose de varfarina pode necessitar correção. Evitar o consumo de álcool.

Gestação e lactação. Categoria de risco D na gestação. É secretado no leite materno.

Comentários

- As formas valproato ou divalproato de sódio parecem ser melhor toleradas do que a forma ácido valproico, especialmente em relação aos efeitos no trato gastrintestinal (TGI).
- A hepatotoxicidade é maior em crianças com menos de 2 anos de idade. Idosos podem requerer doses menores.
- Devem ser realizados hemograma completo e provas de função hepática nos primeiros 3 meses; após, a cada semestre.
- Uma vez ao ano é recomendada a monitoração dos triglicerídeos e colesterol séricos.
- Aumentos de até três vezes o limite superior da normalidade para as transaminases não requerem a suspensão do medicamento.
- Pode ocorrer teste falso-positivo para cetona na urina.
- Os níveis terapêuticos estão entre 50-100 μg/mL para a epilepsia e 50-125 μg/mL para a mania; o tempo de equilíbrio é de quatro dias.

Carbamazepina

Genérico. Carbamazepina.

Apresentações. Cpr de 200 e 400 mg; suspensão oral 200 mg/mL com 100 mL.

Nomes comerciais. Tegretard®, Tegretol®, Tegretol® CR divitabs, Tegrex®, Tegrezin®, Uni carbamaz®.

Apresentações. Cpr ou cps de 200 e 400 mg; suspensão oral 200 mg/mL com 100 mL.

Usos. Crises parciais (simples e complexas e secundariamente generalizadas), crises generalizadas primárias tônico-clônicas, mania aguda. A carbamazepina não costuma ser eficaz em crises de ausências e em crises mioclônicas.

Contraindicações. Hipersensibilidade conhecida; supressão da medula óssea; bloqueio atrioventricular; porfiria aguda intermitente. A carbamazepina não deve ser associada com inibidores da monoaminoxidase.

Posologia

- Para crianças de até 4 anos é recomendada a dose inicial de 20-60 mg/dia, aumentada de 20-60 mg/dia a cada dois dias.
- Para crianças acima de 4 anos, pode-se começar com 100 mg/dia, aumentando-se 100 mg semanalmente. A dose de manutenção é de 10-20 mg/kg/dia, em doses divididas.
- Para crianças de até 1 ano, 100-200 mg/dia; de 1-5 anos, 200-400 mg/dia, em dose dividida 2x/dia; de 6-10 anos, 400-600 mg/dia, em dose dividida em 2 ou 3 tomadas; de 11-15 anos, 600-1.000 mg/dia, dividida em 3 tomadas diárias.
- Para indivíduos acima de 16 anos, iniciar com 100-200 mg, 1-2x/dia; aumentar 200 mg/dia, em intervalos semanais até os níveis terapêuticos serem

atingidos; a dose usual é de 400-1.200 mg/dia, dividida em 2-4 doses.
- Em alguns pacientes, dependendo da tolerabilidade, doses de até 2.400 mg/dia podem ser adequadas. Idosos: iniciar com 100 mg, 1-2x/dia; aumentar 100 mg/dia em intervalos semanais até os níveis terapêuticos serem atingidos.

Modo de administração. VO. Os pacientes devem ingerir o comprimido sem mastigar, durante ou após as refeições. A ingestão com alimentos não tem influência significativa na taxa e na extensão da absorção.

Parâmetros farmacocinéticos

- A absorção é lenta e errática, atingindo pico plasmático entre 4 e 8 horas após a ingestão oral.
- A biodisponibilidade é de 85%.
- Liga-se cerca de 75% a proteínas plasmáticas.
- Sofre metabolização hepática, com a formação de metabólitos ativos, que são excretados pelo rim (72%) e pelas fezes (28%).
- A meia-vida inicial é de 18-55 horas (média de 26 horas).
- Com o uso crônico, induz o seu próprio metabolismo, diminuindo a sua meia-vida.

Ajuste para função hepática e renal. Na doença hepática grave, está contraindicada. Se depuração da creatinina endógena (DCE) < 10 mL/min, administrar 75% da dose.

Efeitos adversos. Os mais comuns (> 1%) incluem náusea, vômitos, mal-estar epigástrico, constipação, diarreia, anorexia, ataxia, diplopia e sonolência. Mais raramente, podem ocorrer edema, síncope, bradicardia, hipotensão, hipertensão, bloqueio atrioventricular (AV), arritmias, sedação, tontura, fadiga, cefaleia, ganho de peso, aumento do apetite, *rash*, urticária, necrólise epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, alterações de pigmentação, eritema multiforme, alopecia, hiponatremia, síndrome de secreção inapropriada do hormônio antidiurético, pancreatite, retenção urinária, aumento da frequência urinária, azotemia, insuficiência renal, impotência, agranulocitose, trombocitopenia, anemia aplásica, hepatite, icterícia, elevação das transaminases hepáticas, aumento do colesterol.

Interações. O fenobarbital, a fenitoína e o ácido valproico podem aumentar o metabolismo da carbamazepina por induzir CYP3A4. A carbamazepina pode aumentar a biotransformação de fenitoína e a conversão de primidona a fenobarbital. Pode também diminuir as concentrações séricas de valproato, de lamotrigina e de topiramato. Os níveis de carbamazepina podem ser aumentados com amprenavir (e, possivelmente, com outros inibidores da protease), cimetidina, claritromicina, eritromicina, diltiazem, fluoxetina, isoniazida, lamotrigina, metronidazol, verapamil, fluconazol, itraconazol e cetoconazol. A carbamazepina pode aumentar a hepatotoxicidade do paracetamol. O lítio aumenta o risco de neurotoxicidade. A carbamazepina pode diminuir os níveis de benzodiazepínicos, citalopram, clozapina, corticoides, ciclosporina, doxiciclina, haloperidol, mebendazol, metadona, anticonceptivos orais, tacrolimus, hormônios tireoidianos, antidepressivos tricíclicos e varfarina. Evitar o consumo de álcool.

Gestação e lactação. Categoria de risco D na gestação. É secretada no leite materno, mas pode ser considerada um antiepiléptico de escolha para uso na lactação.

Comentários

- Os níveis séricos terapêuticos da carbamazepina situam-se entre 8 e 12 μg/

mL, e o tempo de equilíbrio é de 3-8 dias.

- Realizar hemograma completo antes de usar e, posteriormente, trimestral.
- Pode ser necessário avaliar função hepática (com o tempo de protrombina, albumina, aspartato aminotransferase [TGO], alanina transaminase [TGP], bilirrubinas) e sódio sérico.

Fenitoína

Genérico. Fenitoína sódica.
Apresentações. Cpr de 100 mg; amp de 5 mL com 50 mg/mL.
Nomes comerciais. Epelin®, Hidantal®, Unifenitoin®.
Apresentações. Cps de 100 mg, suspensão com 120 mL; amp de 5 mL com 50 mg/mL.
Usos. Crises tônico-clônicas, crises parciais complexas, prevenção de convulsões após trauma ou neurocirurgia.
Contraindicação. Hipersensibilidade aos componentes da fórmula.
Posologia. No estado de mal epiléptico, iniciar com ataque de 10-15 mg/kg, EV; dose de manutenção: 300 mg/dia, EV, em três doses. Na manutenção do tratamento antiepilépticos, 300 mg/dia, VO, distribuídos normalmente em 3 tomadas. Administrar sem alimentos.
Modo de administração. VO ou EV. Administrar os comprimidos sem alimentos.

Parâmetros farmacocinéticos

- A absorção é lenta após administração oral, atingindo pico plasmático em 2-3 horas.
- A ação da administração EV ocorre após 0,5-1 hora.
- Liga-se a proteínas plasmáticas em 90-95%.
- Sofre metabolização hepática, sendo os metabólitos excretados na urina (< 5% da droga é excretada na forma inalterada).
- A cinética é não linear, e sua eliminação varia de acordo com a sua concentração.
- Os níveis aumentam desproporcionalmente ao aumento das doses.
- A meia-vida é de 6-24 horas, podendo ser maior com concentrações elevadas.

Ajuste para função hepática e renal. Usar com cautela na IH e ajustar a dose de acordo com os níveis de albumina. Na insuficiência renal (IR), ajustar a dose conforme concentração sérica.
Efeitos adversos. Os efeitos adversos que podem ocorrer após administração EV são hipotensão, bradicardia, arritmias cardíacas, irritação venosa, tromboflebite. Os efeitos adversos tóxicos relacionados são nistagmo, ataxia, sonolência, náuseas, vômitos, visão borrada, *rash*, prejuízo cognitivo, hiperglicemia. Os efeitos idiossincráticos são arritmias cardíacas, reações cutâneas, leucopenia, trombocitopenia, agranulocitose, anemia aplásica, febre, hiperplasia linfoide, lúpus eritematoso sistêmico (LES), osteomalacia, hepatite, hiperplasia gengival, hirsutismo, acne, hipocalcemia, deficiência de vitamina B_{12} e folato, polineuropatia, atrofia cerebral.
Interações. Felbamato, topiramato, gabapentina, alopurinol, amiodarona, bloqueadores dos canais de cálcio, cimetidina, metilfenidato, metronidazol, omeprazol, ISRS, ticlopidina, antidepressivos tricíclicos, trazodona, trimetoprima, delavirdina, fluconazol, genfibrozila, cetoconazol, AINEs, pioglitazona, sulfonamidas e isoniazida podem aumentar os níveis de fenitoína. Os efeitos sedativos da fenitoína podem ser adicionados aos de outros depressores do SNC. O uso com lítio pode causar toxicidade pelo lítio. O ácido valproico pode aumentar, diminuir ou não ter nenhum efeito sobre a fenitoína. A hepatotoxicidade pelo paracetamol é aumentada. A resposta à varfarina inicialmente é aumentada e, posteriormente, diminuída.

A fenitoína pode aumentar o metabolismo de anticoncepcionais orais, barbitúricos, carbamazepina, felbamato, lamotrigina e topiramato. Pode diminuir a concentração de imunossupressores (incluindo ciclosporina e tacrolimus), corticoides, alguns antiarrítmicos, bloqueadores dos canais de cálcio, estatinas, betabloqueadores, benzodiazepínicos, antipsicóticos, antidepressivos tricíclicos. Carbamazepina, fenobarbital, rifampicina, clozapina, vigabatrina e dexametasona podem diminuir os níveis de fenitoína. Os efeitos antiparkinsonianos da levodopa estão diminuídos. Os níveis da metadona podem ser diminuídos, resultando em sintomas de abstinência. Os níveis de digitálicos e hormônios tireoidianos podem ser diminuídos. Evitar o consumo de álcool.

Gestação e lactação. Categoria de risco D na gestação. É secretada no leite materno; usar com cautela na lactação.

Comentários

- Os níveis séricos terapêuticos variam entre 10-20 µg/mL, e o tempo de equilíbrio é de 4-8 dias.
- A interrupção abrupta pode desencadear estado de mal epiléptico.

Fenobarbital

Genérico. Fenobarbital.

Apresentações. Cpr de 100 mg; fr para solução oral de 20 mL com 40 mg/mL.

Nomes comerciais. Barbitron®, Edhanol®, Fenocris®, Gardenal®, Unifenobarb®.

Apresentações. Cpr de 50 e 100 mg; fr para solução oral de 20 mL com 40 mg/mL; amp de 1 mL com 50 µg.

Usos. Crises generalizadas tônico-clônicas e crises parciais simples e complexas.

Contraindicações. Dispneia, obstrução da via aérea, porfiria.

Posologia. No tratamento de manutenção em adultos: 50-100 mg, VO, 2-3x/dia; em crianças, 6 mg/kg/dia, VO, dividida em 1-2 doses diárias.

Modo de administração. VO (com ou sem alimentos), EV ou IM.

Parâmetros farmacocinéticos

- Aproximadamente 70-90% da droga é absorvida após ingestão oral, atingindo pico plasmático em 1-6 horas.
- Liga-se a proteínas plasmáticas em 20-45%.
- Sofre metabolização hepática, cujos metabólitos são excretados na urina.
- Cerca de 25% do fenobarbital é excretado na urina de forma inalterada.
- A meia-vida de eliminação em adultos varia entre 50 e 140 horas, sendo menor em crianças.

Ajuste para função hepática e renal. Na IH, é necessário ajuste. Se DCE < 10 mL/min, administrar a cada 12-16 horas, podendo a dosagem ser ajustada conforme nível sérico. É moderadamente dialisado.

Efeitos adversos. Sedação, náuseas, vômitos, constipação, ataxia, nistagmo, irritabilidade e hiperatividade em crianças, agitação paradoxal em idosos, cefaleia, disfunção cognitiva, reações cutâneas, anemia megaloblástica, agranulocitose, osteomalacia, apneia, artrite, hipoventilação.

Interações. O uso com outros depressores do SNC (álcool, analgésicos narcóticos, antidepressivos e benzodiazepínicos) potencializa os efeitos do fenobarbital. Pode aumentar a hepatotoxicidade do paracetamol. Cloranfenicol, inibidores da monoaminoxidase (IMAOs), ácido valproico e felbamato podem inibir o seu metabolismo. Delavirdina, fluconazol, fluvoxamina, genfibrozila, isoniazida, omeprazol e ticlopidina podem aumentar os níveis de fenobarbital. Pode diminuir os níveis de antipsicóticos, betabloqueadores (exceto atenolol e nadolol), bloqueadores dos

canais de cálcio, cimetidina, corticoides, ciclosporina, furosemida, doxiciclina, griseofulvina, lamotrigina, fenitoína, tacrolimus e quinidina. Os anticoncepcionais orais, os anticoagulantes e a metadona também podem ter o seu metabolismo aumentado, resultando em perda de eficácia. Carbamazepina, fenitoína e rifampicina podem diminuir os níveis de fenobarbital. Evitar o consumo de álcool.

Gestação e lactação. Categoria de risco D na gestação. É secretado no leite materno, não recomendado na lactação.

Comentários

- Não é recomendado como sedativo em idosos.
- Em crianças, além dos efeitos sedativos, os distúrbios de comportamento têm limitado o seu uso como agente de primeira escolha.
- Tolerância e dependência podem ocorrer com o uso prolongado.
- A interrupção abrupta pode precipitar estado de mal epiléptico.
- Os níveis séricos terapêuticos estão entre 15-40 μg/mL, com o tempo de equilíbrio > 14 dias.

Gabapentina

Genérico. Gabapentina.

Apresentações. Cps ou cpr de 300 e 400 mg.

Nomes comerciais. Gabapentina®, Neurontin®, Progresse®.

Apresentações. Cps de 300, 400 e 600 mg.

Usos. Crises parciais refratárias, geralmente como coadjuvente de outras medicações. É também usada em neuralgia pós-herpética e dor crônica neuropática.

Contraindicação. Hipersensibilidade aos componentes da fórmula.

Posologia. Iniciar com 100 mg, 3x/dia, com intervalos não superiores a 12 horas, devendo ser aumentada em 300 mg/dia a cada 4 dias. A dose usual é de 900-1.800 mg/dia. A retirada deve ser gradual.

Modo de administração. VO. Pode ser administrada com ou sem alimentos.

Parâmetros farmacocinéticos

- Aproximadamente 55% da droga é absorvida após ingestão oral.
- Não se liga a proteínas plasmáticas e não sofre metabolização hepática.
- A meia-vida é de 5-6 horas.
- A excreção ocorre no rim (56-80%).

Ajuste para função hepática e renal. Não é necessário ajuste na IH.

DCE (mL/min)	≥60	>30-59	>15-29	≤ 15
Dose total diária (mg)	900-3.600	400-1.400	200-700	100-300

Efeitos adversos. Os mais comuns (> 1%) incluem sonolência, tontura, ataxia, fadiga, infecções virais, febre, hostilidade, náuseas, vômitos, ganho de peso. Menos comumente (< 1%), podem ocorrer reações alérgicas, alopecia, impotência, eritema multiforme, hepatite, hiperlipidemia, hipertensão, pancreatite.

Interações. A cimetidina e a morfina podem aumentar os níveis de gabapentina. Não interage com outros antiepilépticos. Evitar o consumo de álcool.

Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação. A secreção no leite materno é desconhecida, não recomendada na lactação.

Comentários

- Doses menores podem ser necessárias para os idosos.
- Os níveis séricos terapêuticos variam entre 1-2 µg/mL, e o tempo de equilíbrio é de 2-4 dias.

Lamotrigina

Genérico. Lamotrigina.

Apresentações. Cpr de 25, 50 e 100 mg.

Nomes comerciais. Lamictal®, Lamitor®, Neural®.

Apresentações. Cpr ou cps de 25, 50 e 100 mg.
Usos. Crises epilépticas parciais e generalizadas, incluindo crises tônico-clônicas; manutenção no tratamento do transtorno bipolar. Existem evidências crescentes de que a lamotrigina pode ser efetiva contra epilepsia mioclônica juvenil e contra crises de ausência.
Contraindicação. Hipersensibilidade aos componentes da fórmula.
Posologia. Iniciar com 25 mg/dia, por duas semanas, aumentando 25 mg (50 mg/dia) nas próximas duas semanas. Na quinta semana, passar para 100 mg/dia. A partir daí, a dose pode ser aumentada em mais 50 mg/dia semanalmente. A dose usual é de 100-200 mg/dia, administrados 1-2x/dia. A retirada deve ser gradual (diminuir 50% da dose por semana).
Modo de administração. VO. Pode ser administrada com ou sem alimentos.

Parâmetros farmacocinéticos

- É bem absorvida após administração oral, atingindo pico plasmático em 1-4 horas.
- Os alimentos retardam a sua absorção, mas a sua taxa não é prejudicada.
- Não apresenta metabolismo de primeira passagem.
- Liga-se em 55% às proteínas plasmáticas.
- Sofre metabolismo hepático e renal, sendo os metabólitos inativos excretados pelo rim.
- A meia-vida é de 25-33 horas em adultos.

Ajuste para função hepática e renal. Na IH moderada, reduzir a dose em 50%; na grave, em 75%. Usar com cautela na IR, doses menores podem ser necessárias.
Efeitos adversos. Os mais comuns (> 1%) incluem cefaleia, tontura, ataxia, sonolência, náusea, vômito, dor abdominal, diarreia, constipação, anorexia, diplopia, visão borrada, rinite, depressão, ansiedade, irritabilidade, confusão, dificuldade de concentração, descoordenação, amnésia, *rash* cutâneo, tremor. Menos comuns (< 1%) são acne, insuficiência renal aguda, agranulocitose, reações alérgicas, alopecia, anemia, anemia aplásica, fibrilação atrial, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson.
Interações. A lamotrigina pode aumentar os metabólitos da carbamazepina, resultando em toxicidade. O ácido valproico pode aumentar os seus níveis. Toxicidade tem sido relatada com sertralina. Paracetamol, carbamazepina, anticoncepcionais orais (estrógenos), fenitoína e fenobarbital podem diminuir as concentrações de lamotrigina. Evitar o consumo de álcool.
Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação. É secretada no leite materno.

Comentários

- O risco de *rash* cutâneo é diminuído com o aumento gradual da dose no início do tratamento.
- Não é necessário ajuste para o uso em idosos.
- Recomenda-se monitoração hepática periódica.
- A ausência de sedação, de aumento de peso e de outros efeitos metabólicos é notável.
- Os níveis séricos terapêuticos variam entre 2-4 μg/mL, e o tempo de equilíbrio é de 4-9 dias.

Oxcarbazepina

Genérico. Oxcarbazepina.
Apresentações. Cpr de 300 e 600 mg.
Nomes comerciais. Auram®, Oleptal®, Oxcarb®, Trileptal®.
Apresentações. Cpr de 300 e 600 mg; suspensão oral 6% com 100 mL.

Usos. Crises parciais com ou sem generalização (monoterapia ou terapia adjuvante).
Contraindicação. Bloqueio AV.
Posologia. Iniciar com 300 mg, 2x/dia; aumentar, em intervalos semanais, 600 mg/dia. A dose usual é de 1.200 mg/dia, dividida em duas doses.
Modo de administração. VO. Pode ser administrada com ou sem alimentos.

Parâmetros farmacocinéticos

- Após ingestão oral, é completamente absorvida, atingindo pico plasmático em 4,5 horas.
- A biodisponibilidade é menor em crianças e maior em idosos.
- Sofre metabolização hepática, com a formação de metabólitos que são excretados na urina (95%) e nas fezes (< 4%).
- O seu metabólito, 10-mono-hidróxido, liga-se em menos de 40% às proteínas plasmáticas.
- A meia-vida de eliminação é de 9 horas.

Ajuste para função hepática e renal. Não é necessário ajuste na IH leve a moderada; na grave, a droga é contraindicada. Na IR, iniciar com 300 mg/dia, e os aumentos devem ser lentos, de acordo com a resposta clínica.
Efeitos adversos. Mais comumente (> 1%), ocorrem tontura, sonolência, cefaleia, ataxia, fadiga, vertigem, vômitos, náuseas, dor abdominal, tremor, diplopia, nistagmo, alterações de visão, hipotensão, nervosismo, amnésia, agitação, *rash*, hiponatremia, diarreia, gastrite. Menos comumente (< 1%), ocorrem reações agressivas, alopecia, ganho de peso, diminuição da libido, hepatotoxicidade, pancitopenia, trombocitopenia, tremores, sangramentos.
Interações. As concentrações da droga podem ser reduzidas com o uso concomitante de fenitoína, fenobarbital, ácido valproico e verapamil. Oxcarbazepina pode diminuir os níveis de benzodiazepínicos, bloqueadores dos canais de cálcio, claritromicina, ciclosporina, eritromicina, estrógenos, mirtazapina, inibidores de protease, tacrolimus e venlafaxina. Os níveis séricos de anticoncepcionais hormonais está reduzido. Evitar o consumo de álcool.
Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação. É secretada no leite materno, não recomendada na lactação.

Comentários

- Hipersensibilidade cruzada com a carbamazepina em cerca de 10-20%.
- Deve-se determinar o nível sérico do sódio antes do início do tratamento e durante as primeiras semanas.
- O risco de hiponatremia é maior em crianças, idosos, pacientes sob restrição de sódio e naqueles em uso de diuréticos.
- Também é recomendada a realização de hemograma completo antes de iniciar a oxcarbazepina.
- A droga é um indutor menos potente de enzimas do que a carbamazepina; também o seu perfil de efeitos adversos é mais favorável.

Topiramato

Genérico. Topiramato.
Nomes comerciais. Topamax®, Topamax sprinkle®.
Apresentações. Cpr de 25, 50 e 100 mg; cps de 15 e 25 mg.
Usos. Crises parciais refratárias, bulimia.
Contraindicação. Hipersensibilidade aos componentes da fórmula.
Posologia. Iniciar com 15 a 25 mg, 2x/dia; aumentar 50 mg a cada 3-7 dias. A dose média usual é de 200-600 mg/dia.
Modo de administração. VO. Pode ser administrado com ou sem alimentos. A forma *sprinkle* pode ser espalhada sobre o alimento.

Parâmetros farmacocinéticos

- É absorvido rápida e completamente, atingindo pico plasmático em aproximadamente 2-4 horas e biodisponibilidade de 80%.
- Liga-se a proteínas plasmáticas em 13-17%.
- A sua metabolização hepática é pequena (10% do metabolismo total).
- Aproximadamente 70% da droga é excretada de forma inalterada na urina.
- A meia-vida é de 21 horas em adultos; em crianças, pode ser mais curta, pois a depuração está aumentada em 50%.

Ajuste para função hepática e renal. Na IH, não é necessário ajuste da dose. Se DCE < 70 mL/min, usar 50% da dose. Dose suplementar após a hemodiálise pode ser necessária.

Efeitos adversos. Os efeitos adversos mais comuns (> 1%) incluem tontura, ataxia, sonolência, retardo psicomotor, déficit cognitivo, nervosismo, dificuldade de memória, anorexia, fadiga, náusea, parestesia, tremor, anormalidades de visão. Menos comumente (< 1%), podem ocorrer cálculos renais, hepatite, fotossensibilidade.

Interações. A administração concomitante com outros depressores do SNC pode aumentar os efeitos sedativos do topiramato. Ele pode aumentar a concentração da fenitoína, e esta pode diminuir a concentração dele. Ácido valproico e carbamazepina também podem diminuir os níveis de topiramato. Os níveis de digoxina e etinilestradiol diminuem quando administrados concomitantemente com topiramato. Evitar o consumo de álcool.

Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação. É secretado no leite materno.

Comentários

- Não é necessário ajuste para os idosos.
- Crianças podem requerer doses maiores, baseadas no peso corporal.
- O fato de alguns pacientes perderem uma quantidade substancial de peso é explorado na psiquiatria, principalmente para compensar o aumento de peso causado por alguns psicotrópicos.
- Orientar os pacientes para o risco de operar máquinas e dirigir automóveis, pois a droga pode provocar sonolência e tontura.

REFERÊNCIAS

Bianchin MM, SAKAMOTO AC. Complex motor seizures: localizing and lateralizing value. In: Hans O Lüders, org. Textbook of epilepsy surgery. 3. ed. Ohio: Informa Healthcare; 2008. v. 1, p. 462-78.

Brunton LL, Lazo JS, Parker KL. Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 11th ed. New York: McGraw-Hill; 2006.

Cordioli AV, editor. Psicofármacos: consulta rápida. 3. ed. Porto Alegre: Artmed, 2005.

Duncan JS, Sander JW, Sisodiya SM, Walker MC. Adult epilepsy. Lancet. 2006;367(9516):1087-100.

Ebert MH, Loosen PT, Nurcombe B. Current. Psiquiatria: diagnóstico e tratamento. Porto Alegre: Artmed; 2002.

Engel Jr. J, MD, Pedley TA. Epilepsy: a comprehensive textbook. 2nd ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2007.

Fuchs, FD, Wannmacher L, Ferreira MB. Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004.

Heaney DC, Sander JW. Antiepileptic drugs: generic versus branded treatments. Lancet Neurol. 2007;6(5):465-8.

Lacy CF, Armstrong LL, Goldman MP, Lance LL. Drug information handbook international. 12th ed. Ohio: Lexi-Comp.; 2004.

LaRoche SM, Helmers SL. The new antiepileptic drugs. JAMA. 2004;291(5):605-14.

Nadkarni S, LaJoie J, Devinsky O. Current treatments of epilepsy. Neurology. 2005;64(3):S2-S11.

Ovsiew F. Antiepileptic drugs in psychiatry. J Neurol Neurossurg Psychiatry. 2004;75(12):1655-8.

Patsalos PN, Perucca E. Clinically important drug interactions in epilepsy: interactions between antiepileptic drugs and other drugs. Lancet Neurol. 2003;2(8):473-81.

Sadock BJ, Sadock VA, Sussman N. Manual de farmacologia psiquiátrica de Kaplan & Sadock. 4. ed. Porto Alegre: Artmed; 2006.

Sweetman SC. Martindale guía completa de consulta fármaco-terapéutica. 2. ed. Barcelona: Pharma; 2006.

Tomson T. Drug selection for the newly diagnosed patient: when is a new generation antiepileptic drug indicated? J Neurol. 2004;251(9):1043-9.

Wyllie E, Ajay Gupta A, Lachhwani DK. The treatment of epilepsy: principles and practice. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.

Xavier RM, Albuquerque GC, Barros E. Laboratório na prática clínica: consulta rápida. 1. ed. Porto Alegre: Artmed; 2005.

41 ANTIMIGRANOSOS

Renata Gomes Londero
José Eduardo de Paula Lima
Marino Muxfeldt Bianchin
Marcelo Eduardo Bigal

Enxaqueca, ou migrânea, refere-se a uma cefaleia primária (causada por disfunção neurológica), de natureza genética, caracterizada por episódios intermitentes de cefaleia (frequentemente unilateral, pulsátil e severa) e sintomas associados (fotofobia, fonofobia, náuseas e vômitos). O termo migrânea (*migraine*, na língua inglesa) deriva do árabe e foi traduzido para o grego como hemicrania (significando literalmente "metade do crânio"), muito embora a migrânea seja frequentemente bilateral.

As duas formas mais comuns são a migrânea sem aura e a migrânea com aura. Migrânea com aura acontece em 20 a 30% dos indivíduos. Define-se aura como manifestações neurológicas focais completamente reversíveis – geralmente visuais, sensitivas, de linguagem ou motoras – que precedem ou acompanham o episódio de dor. Além das fases de aura (presente em alguns indivíduos) e cefaleia, há quem apresente sintomas premonitórios e prodrômicos, como fadiga, alteração do apetite, dificuldade de concentração, rigidez de nuca, alteração do humor, diarreia e constipação. Cerca de 3% dos indivíduos com migrânea episódica progridem para migrânea crônica em um ano, passando a ter cefaleia em mais de 15 dias por mês.

A migrânea é bastante prevalente, recorrente e muitas vezes incapacitante. A prevalência é influenciada por fatores como sexo (três vezes mais comuns em mulheres do que em homens), idade (pico de prevalência entre 20 e 45 anos), raça (mais comuns em brancos, intermediária em negros e menor prevalência em asiáticos) e nível socioeconômico (inversamente relacionada ao rendimento familiar). Na infância (prevalência anual em torno de 6%), a migrânea é discretamente mais comum em meninos do que em meninas. Após a puberdade, muito embora a prevalência seja significativamente alta em homens (6% – doença neurológica mais comum em homens), a prevalência em mulheres chega a 18% (pico próximo a 25% entre 25 e 55 anos).

O diagnóstico é clínico e baseado nos critérios da Classificação Internacional de Cefaleias, apresentados no Quadro 41.1.

Sucintamente, a migrânea deve ser entendida como uma disfunção do cérebro. Abundante evidência sugere que a migrânea é uma doença familial, com clara base genética. Para algumas formas incomuns de migrânea, como a migrânea hemiplégica familiar, genes já foram identificados. Esses genes codificam disfunções iônicas (Ca^{++}, Na^{+}) na forma de canalopatias.

O primeiro evento neurológico da migrânea ainda é motivo de debate. Depressão cortical da atividade cerebral (depressão cortical alastrante) justifica a aura e a suscetibilidade a deflagradores, e, para muitos, é o primei-

QUADRO 41.1
Classificação Internacional de Cefaleias: Enxaqueca

Enxaqueca sem aura:

a) Ao menos 5 crises preenchendo os critérios B-D.
b) Crises de cefaleia durando 4-72 horas (se não tratada ou tratada sem sucesso).
c) Cefaleia com, ao menos, 2 das características abaixo:
   1. localização unilateral
   2. pulsátil
   3. intensidade moderada a severa
   4. agravada ou desencadeada por atividade física usual (caminhar, subir escadas, etc.)
d) Durante a crise, ao menos 1 destas:
   1. náuseas e/ou vômitos
   2. fono e fotofobia
e) Não atribuível a outras doenças.

Enxaqueca com aura:

a) Ao menos 2 crises preenchendo os critérios B-D.
b) Aura consistindo em, ao menos, um dos seguintes, mas sem fraqueza muscular:
   1. sintomas visuais positivos completamente reversíveis (p. ex., luzes piscantes, manchas ou linhas) e/ou características negativas (i. e., perda da visão)
   2. sintomas sensitivos positivos completamente reversíveis (i. e., pontadas ou agulhadas) e/ou características negativas (i. e., dormência)
   3. disfasia reversível
c) Ao menos 2 dos seguintes:
   1. sintomas visuais homônimos e/ou sintomas sensitivos unilaterais
   2. ao menos 1 dos sintomas de aura se desenvolve gradativamente ao longo de mais de 5 minutos e/ou diferentes sintomas de aura se desenvolvem em sucessão ao longo de mais de 5 minutos
   3. cada sintoma dura mais de 5 e menos de 60 minutos
d) Cefaleia preenchendo os critérios B-D para Enxaqueca sem Aura começando durante a aura ou dentro de 60 minutos.
e) Não atribuível a outras doenças.

Fonte: Headache Classification Subcomitte of the International Headache Society (2004).

ro evento da crise (teoria do cérebro hiperexcitado). Contudo, disfunção em áreas do tronco cerebral que inibem a atividade cerebral é bem demonstrada (teoria do cérebro desmodulado). De qualquer maneira, seja como primeiro ou segundo evento neurológico, o tronco cerebral, nas áreas moduladoras endógenas da dor e no núcleo caudal do trigêmeo, se torna ativado, com duas consequências:

1. A ativação, por si mesma, induz um estado pró-nociceptivo com hipersensibilidade cerebral. Ou seja, um estado de predisposição à dor se estabelece, assim como hiper-responsividade a estímulos normais (luz, sons, etc.).

2. A ativação dos núcleos do trigêmeo e das primeiras raízes cervicais levaria à liberação antidrômica, em suas terminações periféricas (incluindo meníngeas), de moléculas vasoativas e pró-inflamatórias, como o peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP) e a substância P, além de mediadores da inflamação. A inflamação e a vasodilatação, com consequente edema, acontecendo em um sistema já pró-nociceptivo, resultam na cefaleia.

TRATAMENTO DA MIGRÂNEA

Princípios gerais

Assim como para outras doenças crônicas, o bom manejo da migrânea requer mais do que apenas medicar o paciente. Os pacientes, especialmente os que sofrem de migrânea por muitos anos, podem se sentir frustrados e não acreditar que o controle da cefaleia é possível. Medidas não farmacológicas e de suporte são, portanto, importantes. Algumas delas estão listadas a seguir:

1. Educar o paciente acerca da biologia básica da migrânea. Migrânea *não é* uma doença hormonal (muito embora hormônios sejam importantes), nem uma doença psicológica (muito embora esses fatores sejam também muito importantes). Os pacientes não devem se sentir culpados por sofrerem de dor, e os médicos não devem negligenciar a doença por não poderem "vê-la".
2. Educar os pacientes acerca das consequências deletérias do uso excessivo de medicação sintomática. Dor tem de ser tratada; mas, se ela for muito frequente, a prevenção é *também* necessária.
3. Estabelecer expectativas razoáveis para o tratamento.
4. Oferecer suporte.
5. Usar medidas não farmacológicas quando necessário.
   - *Biofeedback* e relaxamento.
   - Terapia cognitivo-comportamental (quando comorbidades estiverem presentes).
   - Tentar identificar deflagradores. Restrição dietética *apenas* quando o deflagrador é muito evidente. O tratamento da dor *não requer* privações.
   - Migranosos necessitam de "ritmos estáveis", uma vez que o cérebro é hiper-reativo. Boa higiene do sono, horários para refeições, para dormir e acordar e exercícios aeróbicos são de boa valia.

O tratamento farmacológico da enxaqueca

A abordagem farmacológica envolve o *tratamento abortivo (sempre)* e o *tratamento profilático (quando necessário)* das crises, que serão discutidos a seguir.

Tratamento abortivo da crise

Deve ser instituído o mais precocemente possível, no início da dor e dos sintomas associados, visando a prevenir a instalação da crise plena. Os pacientes *não devem* aguardar a intensificação da dor para tratá-la (uma vez que o cérebro se torna sensibilizado). Também não devem usar analgésicos "leves" na expectativa de que isso seja suficiente, pois a politerapia aumenta a chance de cefaleia por abuso de medicamentos.

Assim, o tratamento estratificado (a escolha do fármaco é orientada pela intensidade habitual das crises) é superior ao tratamento escalonado (Tabs. 41.1, 41.2 e 41.3).

A maior parte dos migranosos sabe diferenciar, logo no início, sua migrânea típica (p. ex., pelos sintomas premonitórios, aura, etc.) de uma cefaleia leve e inespecífica (p. ex., cefaleia do tipo tensional). Isso deve ser sempre perguntado ao paciente; se ele for capaz de diferenciá-las, os anti-inflamatórios não esteroidais e os analgésicos não opioides são os fármacos de primeira escolha para as crises leves (estes são abordados nos capítulos respectivos). Porém, quando a migrânea for detectada, os triptanos serão os fármacos indicados e deverão ser administrados assim que surgirem os primeiros sintomas de dor. Os alcaloides do ergot devem ficar reservados para os pacientes com crises prolongadas (mais de 48 horas) ou com recorrências frequentes.

Se os pacientes não souberem diferenciar, deverão tratar todas as crises como migrânea. Se a frequência for elevada (> 5 ou 6 dias por mês), a prevenção estará justificada.

Os episódios de enxaqueca geralmente podem ser controlados com agentes administrados por via oral. Já as crises severas podem necessitar terapia parenteral. Os triptanos devem ser utilizados somente após 24 horas da administração de alcaloides do ergot, e estes, no mínimo 6 horas depois do uso dos triptanos, porque os efeitos vasoconstritores desses dois fármacos podem ser aditivos. Além do efeito antiemético, os antagonistas da dopamina proporcionam alívio significativo da enxaqueca moderada a severa, sendo administrados junto com os alcaloides do ergot (ver Cap. 24, "Antieméticos").

Tratamento profilático

Para o tratamento profilático dispõe-se de um número significativo de fármacos. A profilaxia está indicada em:

1. Indivíduos com frequência elevada de crises por mês (3 ou mais crises debilitantes, a despeito do tratamento agudo próprio; ou 6 ou mais crises de qualquer severidade).
2. Grau elevado de incapacidade (mesmo que infrequentemente).
3. Falência ou contraindicação da medicação abortiva.
4. Alguns subtipos especiais de enxaqueca.

O objetivo desse tratamento é prevenir e reduzir a frequência das crises, aumentar a resposta às medicações usadas na crise aguda e melhorar a

TABELA 41.1
Tratamento da cefaleia inespecífica

Fármaco*	Posologia (VO)	Dose máxima
Ácido acetilsalicílico ou	1.000 mg; repetir SN a cada 4 horas	3 g/dia
Paracetamol ou	1.000 mg; repetir SN a cada 4 horas	3 g/dia
Naproxeno ou	750-1.250 mg; repetir SN a cada 4 horas	1.650 mg/dia
Ibuprofeno ou	800-1.200 mg; repetir SN a cada 4 horas	1.600 mg/dia
Diclofenaco ou	50-100 mg; repetir SN a cada 4 horas	200 mg/dia
Ácido tolfenâmico ou	200-400 mg; repetir SN a cada 4 horas	600 mg/dia
Clonixinato de lisina ou	250 mg; repetir SN a cada 4 horas	500 mg/dia
Dipirona** ou	500 mg; repetir a cada 4 horas	2 g/dia
Isometepteno + cafeína + dipirona**	65 mg + 100 mg + 300 mg	

*Todos esses fármacos podem ser associados ou precedidos de metoclopramida, 20 mg, VO; ou domperidona, 20 mg, VO.
** Fármacos com menor evidência para essa indicação.
VO, via oral; SN, se necessário.

TABELA 41.2
Tratamento das crises típicas de migrânea

Fármaco*	Posologia (VO)	Dose máxima
Ácido acetilsalicílico ou	1.000 mg; repetir SN a cada 4 horas	3 g/dia
Ácido tolfenâmico ou	200-400 mg; repetir SN a cada 4 horas	600 mg/dia
Clonixinato de lisina ou	250 mg; repetir SN a cada 4 horas	500 mg/dia
Ergotamina* ou	1-2 mg; repetir SN a cada 2 horas	2 mg/dia
Diidroergotamina* ou	1-2 mg; repetir SN a cada 1 hora	4 mg/dia
Naratriptano** ou	2,5 mg; repetir SN a cada 4 horas	5 mg/dia
Rizatriptano** ou	10 mg; repetir SN a cada 2 horas	30 mg/dia
Sumatriptano** ou	50-100 mg; repetir SN a cada 2 horas	200 mg/dia
Zolmitriptano**	2,5 mg; repetir SN a cada 2 horas	10 mg/dia

Todos esses fármacos podem ser associados ou precedidos de metoclopramida, 20 mg, VO; ou domperidona, 20 mg, VO.
* Muita atenção para a cefaleia por abuso de analgésicos, uma vez que os pacientes podem repetir os analgésicos muitas vezes ao dia.
** Medicamentos de escolha.
VO, via oral; SN, se necessário.

TABELA 41.3
Alternativas para casos severos ou muito prolongados de migrânea

Fármaco*	Posologia (VO)	Dose máxima
Dipirona* ou	100 mg, EV, diluído em SF 0,9%	2 g/dia
Clonixinato de lisina* ou	200 mg, EV, diluído em SF 0,9%	500 mg/dia
Indometacina* ou	100 mg, intrarretal; repetir a cada 1 hora SN	200 mg/dia
Clorpromazina*	0,1-0,7 mg/kg, IM ou EV, diluído em SF 0,9%; repetir SN até 3 vezes em 24 horas	0,4-2,8 mg/kg/dia
Dexametasona* ou	4 mg, EV; repetir em 12-24 horas SN	
Haloperidol*	5 mg, IM ou EV, diluído em SF 0,9%	
Naratriptano ou	2,5 mg; repetir SN a cada 4 horas	5 mg/dia
Rizatriptano ou	5-10 mg; repetir SN a cada 2 horas	30 mg/dia
Sumatriptano ou	6 mg, SC; repetir SN em 1 hora	2 injeções/dia
Zolmitriptano	2,5 mg; repetir SN a cada 2 horas	10 mg/dia

* Evidência menos significativa para esta indicação. Esses fármacos podem ser associados ou precedidos de metoclopramida, 20 mg, VO; ou domperidona, 20 mg, VO. Boa alternativa é o uso de triptanos com outras medicações dessa tabela.
VO, via oral; SN, se necessário; EV, endovenoso; SF, soro fisiológico; SC, subcutâneo; IM, intramuscular.

capacidade funcional do paciente. Betabloqueadores (propranolol, atenolol, nadolol, metoprolol), antiepilépticos (ácido valproico, topiramato), antidepressivos tricíclicos (amitriptilina, nortriptilina), antagonistas dos canais do cálcio (flunarizina) e antagonistas serotonérgicos (metisergida, pizotifeno) são algumas das classes (e seus respectivos representantes) frequentemente empregadas com o objetivo de estabilizar a enxaqueca (ver Tab. 41.4). A escolha do medicamento profilático deve ser baseada em eficácia, tolerabilidade e segurança, estabelecidas por ensaios clínicos, doenças associadas e comorbidades, interações farmacológicas e relação custo/benefício.

Há atualmente evidência suficiente para recomendar propranolol, verapamil, nadolol, amitriptilina, divalproato, valproato de sódio e topiramato como agentes de primeira linha para prevenção da enxaqueca. Há também algumas evidências da eficácia da gabapentina e do naproxeno sódico. Quanto à toxina botulínica, são necessários estudos posteriores para definir seu papel na prevenção da enxaqueca. Há evidências limitadas para apoiar o uso de candesartano, lisinopril, atenolol, metoprolol, nadolol, fluoxetina, magnésio, vitamina B_2 (riboflavina), coenzima Q10 e terapia hormonal na prevenção da enxaqueca. A evidência apoia o uso de mesilato de diidroergotamina na formulação de liberação prolongada, mas os pacientes devem ser monitorados adequadamente devido aos efeitos adversos.

O objetivo da terapia preventiva é melhorar a qualidade de vida dos pacientes, reduzindo a frequência, a gravidade e a duração da enxaqueca e aumentando a resposta das crises agudas ao tratamento. A terapia deve ser iniciada com medicamentos que têm os níveis mais altos de eficiência e o menor potencial para reações adversas, em baixas dosagens e com titulação lenta. Deve-se ainda avaliar se o paciente tem comorbidades. Por exemplo, para enxaquecosos hipertensos, propranolol é excelente. Para aqueles com depressão ou problema para dormir, amitriptilina é uma boa escolha. Para indivíduos com sobrepeso, topiramato, e assim por diante (Quadro 41.2). Segundo os princípios do tratamento profilático, deve-se:

1. Escolher a dose baseado na comorbidade.
2. Iniciar com dose baixa e aumentar gradativamente.
3. Atingir dose terapêutica antes de definir que a droga é inefetiva.
4. Aguardar ao menos seis semanas para ver benefício inicial.
5. Se houver benefício em seis semanas, aguardar cerca de três meses para definir benefício máximo.
6. Após boa resposta clínica, manter a terapia por 6 a 12 meses (p. ex., redução da frequência de enxaqueca em 50% ou mais).
7. A descontinuação deve ser igualmente lenta.

A presença de comorbidade pode oportunizar ou limitar certos tratamentos. Temos os exemplos mais comuns apresentados no Quadro 41.2.

Neste capítulo, serão abordados apenas os antagonistas serotonérgicos utilizados no tratamento agudo da crise de migrânea. As informações sobre as outras classes de drogas citadas podem ser encontradas nos capítulos específicos.

TABELA 41.4
Tratamento profilático da migrânea

Fármaco*	Posologia (VO)	Dose máxima diária	Efetividade
Amitriptilina Nortriptilina	10-150 mg à noite	250 mg	NNT = 3
Propranolol	30-100 mg 1-3x/dia	240 mg	55-93% NNT = 3,5
Verapamil	80-160 mg 3x/dia	480 mg	não avaliada
Valproato de sódio Ácido valproico	500-1.750 mg divididos em 2-3 tomadas diárias	2.250 mg	50% NNT = 3,1
Gabapentina	600-2.400 mg	2.400 mg	NNT = 3,3
Topiramato	50-200 mg	200 mg	39-49%
Riboflavina (Vitamina B_2)	400 mg à noite	400 mg	50% NNT = 2,3

NNT, número necessário para tratar.

QUADRO 41.2
Oportunidades para otimizar ou limitar certos tratamentos

a) Comorbidade e oportunização terapêutica:
Migrânea + hipertensão = preferencialmente usar betabloqueadores
Migrânea + angina = preferencialmente usar bloqueadores de canal de cálcio
Migrânea + estresse = preferencialmente usar betabloqueadores ou ADT
Migrânea + depressão = preferencialmente usar ADT
Migrânea + insônia = preferencialmente usar ADT
Migrânea + baixo peso = preferencialmente usar ADT
Migrânea + epilepsia = preferencialmente usar valproato
Migrânea + mania = preferencialmente usar valproato
Migrânea + obesidade = considerar uso de topiramato

b) Comorbidade e limitação terapêutica:
Migrânea + epilepsia = evitar usar ADT
Migrânea + depressão = evitar usar betabloqueadores
Migrânea + obesidade = evitar usar ADT
Migrânea + litíase renal = não usar topiramato

c) Limitações terapêuticas pelos efeitos colaterais:
Asma = não usar betabloqueadores
Idosos com cardiopatia = não usar ADT, bloqueadores de canal de cálcio ou betabloqueadores
Atletas = evitar betabloqueadores
Profissões que requerem muita atenção = evitar betabloqueadores e ADT
Disfunção hepática = atenção ao prescrever valproato
Mulheres que desejem gestar = não usar valproato

ADT, antidepressivos tricíclicos.

TRIPTANOS

O primeiro representante desse grupo a ser desenvolvido foi o sumatriptano em 1984. Os triptanos são indicados para o tratamento abortivo da crise de cefaleia do migranoso; não há evidências que apoiem o seu uso durante a aura. A sua administração após a instalação da crise é maximizada se o tratamento for precoce.

Os triptanos são agonistas serotonérgicos seletivos dos receptores 5-HT1B/1D, que promovem vasoconstrição dos vasos intracranianos. Eles também modulam a liberação dos neurotransmissores pró-inflamatórios no terminal neuronal. Há inibição da transmissão de estímulos em neurônios de segunda ordem do complexo trigeminocervical.

Há quatro representantes atualmente disponíveis no Brasil:

- naratriptano
- rizatriptano
- sumatriptano
- zolmitriptano

Possuem propriedades farmacológicas semelhantes, porém com uma ligeira variação na sua eficácia. O sumatriptano subcutâneo (6 mg) apresenta o melhor ganho terapêutico (percentual de sucesso com a droga ativa menos o percentual de sucesso com o placebo) entre os triptanos disponíveis, embora apresente efeitos colaterais bem mais pronunciados. Deve ser reservado para casos refratários ou com vômitos desde o início.

O sumatriptano oral (50-100 mg) e o intranasal (20 mg) apresentam o mesmo ganho terapêutico (27-36%) que o zolmitriptano (2,5 mg) e o rizatriptano (10 mg) orais, muito embora o rizatriptano seja superior em metanálises. A dose recomendada de naratriptano (2,5 mg) apresenta um ganho terapêutico menor (20%). A ausência de resposta a um dos fármacos do grupo não prediz um mau resultado por parte dos demais, sendo indicada a prescrição de um segundo triptano.

A melhor biodisponibilidade e a ausência de atividade agonista dopaminérgica faz com que não seja necessária a administração prévia ou simultânea de metoclopramida ou domperidona, o que representa um importante avanço no tratamento. Em pacientes com náuseas e vômitos intensos, as apresentações de sumatriptano injetável ou *spray* nasal são a melhor escolha.

Naratriptano

Nome comercial. Naramig®.
Apresentação. Cpr de 2,5 mg.
Uso. Crise de migrânea com ou sem aura.
Contraindicações. Migrânea hemiplégica ou do tipo basilar, hipertensão arterial sistêmica (HAS) não controlada, doença arterial coronariana, história de infarto agudo do miocárdio (IAM), angina de Prinzmetal, doença cerebrovascular, doença vascular periférica, insuficiência hepática (IH) ou insuficiência renal (IR) graves.
Posologia. Dose inicial de 2,5 mg. Se a resposta não for satisfatória, a dose pode ser repetida em 4 horas. Não exceder 5 mg em 24 horas.
Modo de administração. VO; ingerir logo que surgirem os sintomas e com líquidos. Não mastigar ou quebrar o comprimido.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção*: é adequada a partir do trato gastrintestinal (TGI).
- *Início de ação*: 30 min.
- *Biodisponibilidade*: 70%.
- *Biotransformação*: metabolismo hepático.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: 28-31%.
- *Meia-vida*: 6 h.
- *Eliminação*: urina (50% na forma de droga inalterada e 30% na forma de metabólitos inativos).

Ajuste para função hepática e renal. Em pacientes com IH leve a moderada, dose inicial de 1 mg, não ultrapassando a dose de 2,5 mg em 24 horas; contraindicado na disfunção grave. Em pacientes com depuração da creatinina endógena (DCE) entre 18-39 mL/min, dose inicial de 1 mg,

não ultrapassando a dose de 2,5 mg em 24 horas; contraindicado se DCE < 15 mL/min.

Efeitos adversos. Tontura, fadiga, náusea, vômito, parestesias, sensação de opressão no peito ou na garganta, aumento da pressão arterial, arritmias, vasoespasmo coronariano.

Interações. Evitar o uso de naratriptano menos de 24 horas após o uso de derivados do ergot, pelo risco de reações vasoespásticas. Os contraceptivos orais podem diminuir a sua depuração em aproximadamente 30%. O uso de inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS) e/ou da noradrenalina estão contraindicados pelo risco de síndrome serotonérgica.

Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação. A secreção no leite materno humano é desconhecida; usar com cautela.

Comentários

- Embora com eficácia um pouco menor em relação aos outros triptanos, apresenta menor custo.
- Uso não recomendado em idosos.

Rizatriptano

Nome comercial. Maxalt®, Maxalt RPD®.

Apresentações. Cps de 5 e 10 mg; discos de 10 mg para uso sublingual.

Uso. Crise de migrânea com ou sem aura.

Contraindicações. Migrânea hemiplégica ou do tipo basilar, HAS não controlada, doença arterial coronariana, história de IAM, angina de Prinzmetal.

Posologia. Dose inicial de 5-10 mg. Se a resposta não for satisfatória, a dose pode ser repetida em 2 horas. Não exceder 30 mg em 24 horas. Pacientes em uso de propranolol devem utilizar doses de 5 mg e não ultrapassar a dose de 15 mg em um período de 24 horas.

Modo de administração. VO, assim que aparecerem os sintomas. Os alimentos retardam a sua absorção. O uso SL é com as mesmas doses da VO. Não remover o blíster do sachê externo até imediatamente antes da administração.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Início de ação*: ~30 min.
- *Duração da ação*: 14-16 h.
- *Biotransformação*: metabolismo hepático de primeira passagem.
- *Biodisponibilidade*: 40-50%.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: 14%.
- *Meia-vida*: 2-3 h.
- *Eliminação*: urina (82%, 8-16% na forma de droga inalterada) e fezes (12%).

Ajuste para função hepática e renal. Usar com cautela na IH e na IR.

Efeitos adversos. Aumento da pressão arterial, dor torácica, rubor, palpitação, tontura, sonolência, fadiga, náusea, vômito, boca seca, dor abdominal, dispneia, parestesia, taquicardia, arritmias.

Interações. Evitar o uso de rizatriptano por pelo menos 24 horas após o uso de derivados do ergot, pelo risco de reações vasoespásticas. Não usar se o paciente estiver em uso de inibidor da monoaminoxidase (IMAO) ou esteve em uso até 14 dias antes. O propranolol aumenta a concentração sérica de rizatriptano em 70%. O uso de ISRS e/ou da noradrenalina aumenta o risco de síndrome serotonérgica.

Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação. A secreção no leite materno humano é desconhecida, não recomendado.

Sumatriptano

Genérico. Succinato de sumatriptana.

Apresentações. Cpr de 50 e 100 mg.

Nomes comerciais. Imigran®, Sumax®.
Apresentações. Cpr de 25, 50 e 100 mg; seringa para injeção de 0,5 mL com 6 mg; solução para uso nasal com 10 e 20 mg.
Usos. Crise de migrânea com ou sem aura; cefaleia em salvas.
Contraindicações. Migrânea hemiplégica ou do tipo basilar, HAS não controlada, doença arterial coronariana, história de IAM, isquemia silenciosa, angina de Prinzmetal, doença cerebrovascular, doença vascular periférica, IH grave.
Posologia. VO: dose inicial de 50-100 mg. Se não houver resposta satisfatória em 2 horas, uma segunda dose pode ser administrada. A dose máxima é de 200 mg/dia. SC: 6 mg; uma segunda dose pode ser administrada pelo menos 1 hora após a primeira injeção. Não administrar mais do que 2 injeções em um período de 24 horas. Intranasal: 20 mg/dose; se não houver melhora, uma nova dose de 5-20 mg pode ser administrada após 2 horas. Dose máxima nasal de 40 mg/dia.
Modo de administração. VO, assim que surgirem os sintomas e com bastante líquido para reduzir os efeitos colaterais. A formulação injetável deve ser administrada apenas SC; não usar EV, pois pode causar vasoespasmo coronariano.

Parâmetros farmacocinéticos

Via oral

- *Início de ação*: ~30 min.
- *Biotransformação*: metabolismo hepático, predominantemente IMAO-A.
- *Biodisponibilidade oral*: 15%.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: 14-21%.
- *Meia-vida*: 2,5 h.
- *Eliminação*: urina (predominantemente) e fezes (em menor extensão).

Subcutâneo

- *Início de ação*: ~10 min.
- *Biodisponibilidade*: 96%.

Nasal

- *Início de ação*: ~15-20 min.
- *Biodisponibilidade*: 96%.

Ajuste para função hepática e renal. Não exceder a dose de 50 mg na IH leve; na disfunção grave, é contraindicado. Não é necessário ajuste na IR.
Efeitos adversos. Tontura, vertigem, sedação, sensação de calor, rubor, náusea, vômito, fadiga, fraqueza, parestesias, cãibra, dor torácica, taquicardia, elevação da pressão arterial, crise hipertensiva, desconforto abdominal, disfagia, sensação ruim indefinida, arritmias, vasoespasmo coronariano, dor no sítio de injeção.
Interações. Evitar o uso de sumatriptano menos de 24 horas após o uso de derivados do ergot devido ao risco de reações vasoespásticas. Não usar se o paciente estiver em uso de IMAO ou esteve em uso até 14 dias antes. O uso de ISRS e/ou da noradrenalina aumenta o risco de síndrome serotonérgica.
Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação. É secretado no leite materno; usar com cautela na lactação (é compatível segundo alguns especialistas).

Zolmitriptano

Nomes comerciais. Zomig®, Zomig OD®.
Apresentações. Cpr de 2,5 mg; cpr orodispersível de 2,5 mg.
Uso. Crise de migrânea com ou sem aura.
Contraindicações. Migrânea hemiplégica ou do tipo basilar, HAS não controlada, doença coronariana, história de IAM, isquemia silenciosa, angina de Prinzmetal, síndrome de Wolf-Parkinson-White ou outras arritmias associadas com vias acessórias de condução.
Posologia. Dose inicial de 2,5 mg. Se necessário, repetir a dose em 2 horas. Dose máxima de 10 mg em um período de 24 horas.

Modo de administração. VO, assim que surgirem os sintomas. O comprimido pode ser dividido.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Início de ação*: 0,5-1 h.
- *Biodisponibilidade*: 40%.
- *Biotransformação*: metabolismo hepático, predominantemente IMAO-A, sendo convertido em N-desmetil, um metabólito 2-6 vezes mais potente do que o zolmitriptano.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: 25%.
- *Meia-vida*: 2,8-3,7 h.
- *Eliminação*: urina (60-65%) e fezes (30-40%).

Ajuste para função hepática e renal. Administrar com cautela na IH, geralmente usando doses menores de 2,5 mg. Não é necessário ajuste na IR.

Efeitos adversos. Dor torácica, palpitação, tontura, sonolência, vertigem, dor na mandíbula, garganta e pescoço, náusea, vômito, boca seca, disfagia, parestesia, fraqueza, sensação ruim indefinida, sensação de calor, arritmias, angioedema, asma.

Interações. Não usar zolmitriptano com menos de 24 horas após o uso de derivados do ergot. Não usar se o paciente estiver em uso de IMAO ou esteve em uso até 14 dias antes. IMAOs, contraceptivos orais, propranolol e cimetidina aumentam os seus níveis. O uso de ISRS e/ou da noradrenalina aumenta o risco de síndrome serotonérgica.

Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação. A secreção no leite materno é desconhecida, usar com cautela na lactação.

ALCALOIDES DO ERGOT

O ergot é um produto derivado do fungo *Claviceps purpurea*. O primeiro representante, a ergotamina, foi desenvolvido em 1920.

> Os alcaloides do ergot consistem em agonistas parciais não seletivos dos receptores serotonérgicos. Além de agonistas serotonérgicos, também possuem ações complexas e diversificadas envolvendo adrenorreceptores, sendo a ergotamina um agonista parcial e a diidroergotamina um antagonista dos receptores α-adrenérgicos.

Os alcaloides do ergot foram utilizados por muitos anos no tratamento da migrânea. Entretanto, por sua baixa seletividade, vasoconstrição acentuada e maior número de efeitos colaterais, vêm progressivamente sendo substituídos pelos triptanos. Em alguns países, como nos EUA, seu uso se tornou verdadeira raridade. Possuem, em relação aos triptanos, mais efeitos vasomotores generalizados prolongados e cefaleia de rebote. No entanto, são medicamentos com menor custo em relação aos triptanos.

O uso desse grupo farmacológico está indicado somente para pacientes com crises prolongadas (mais de 48 horas) ou com recorrências frequentes. Pacientes já habituados com os alcaloides do ergot, sem contraindicações ao seu uso, *sem abuso de medicação* e com resposta satisfatória não necessitam trocá-los pelos triptanos. O uso de metoclopramida ou domperidona 20 a 30 minutos antes da medicação abortiva, além de reduzir as náuseas (relacionadas com a própria crise e também com os efeitos adversos dos alcaloides do ergot), melhora a absorção do antimigranoso ao promover o esvaziamento gástrico, prejudicado durante a crise de migrânea (mesmo nos pacientes sem queixa de náusea) (ver Cap. 24, "Antieméticos"). As preparações orais disponíveis também contêm cafeína, que teoricamente aumenta a absorção do antimigranoso e contribui com a atividade vasoconstritora adicional.

Diidroergotamina

Nomes comerciais. Cefalium® (associado com 450 mg de paracetamol, 75 mg de cafeína e 10 mg de metoclopramida), Cefaliv® (associado com 350 mg de dipirona e 100 mg de cafeína), Migraliv® (associado com 100 mg de cafeína e 350 mg de dipirona), Tonopan® (associado com 125 mg de propifenazona e 40 mg de cafeína).
Apresentações. Cpr ou dr de 1 mg de diidroergotamina.
Uso. Crise de migrânea com ou sem aura.
Contraindicações. Migrânea hemiplégica ou do tipo basilar, HAS não controlada, doença arterial coronariana, história de IAM, isquemia silenciosa, angina de Prinzmetal, doença cerebrovascular, doença vascular periférica, sepse, IH ou IR, gestação e lactação.
Posologia. Dose inicial de 1-2 mg; caso não haja melhora dos sintomas, tomar 1 mg a cada 1 hora, até o máximo de 4 mg/dia.
Modo de administração. VO, ao primeiro sinal de cefaleia.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Início de ação*: 15-30 min.
- *Duração de ação*: 3-4 h.
- *Biotransformação*: metabolismo hepático.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: 93%.
- *Meia-vida*: 1,3-3,9 h.
- *Eliminação*: fezes, predominantemente, e urina (10% na forma de metabólitos).

Ajuste para função hepática e renal. É contraindicada nas disfunções hepática e renal graves.
Efeitos adversos. Náuseas, vômitos, reações de hipersensibilidade, *rash* cutâneo, dores musculares, fraqueza nas pernas, câibras, parestesias, sonolência. Em doses excessivas, elevação abrupta da pressão arterial, angina, claudicação intermitente, necrose de extremidades (ergotismo), fibrose pleural e peritoneal, fibrose das cordoalhas valvares.
Interações. Os seus efeitos são aumentados com o uso de macrolídeos, antifúngicos azólicos e inibidores da protease, sendo o seu uso contraindicado nessas situações. Uso contraindicado também com betabloqueadores, pois pode ocorrer vasoconstrição periférica grave. Agonistas serotonérgicos, como IMAOs, triptanos e sibutramina, estão contraindicados pelo risco de síndrome serotonérgica. Os efeitos dos nitratos podem ser reduzidos.
Gestação e lactação. Categoria de risco X na gestação. Pode ser secretado no leite materno, contraindicado na lactação.

Comentários

- Evitar o uso de triptanos (agonistas serotonérgicos) até 24 h após o uso da diidroergotamina. Evitar o uso nos primeiros 14 dias após a descontinuação dos IMAOs.
- Ao menor sinal de formigamento das extremidades ou de outro sinal de isquemia, interromper o uso imediatamente.
- Atentar para os efeitos adversos e contraindicações dos agentes associados na formulação de cada representante comercial.
- Pacientes que usam diidroergotamina por longos períodos podem apresentar síndrome de abstinência e cefaleia de rebote quando a droga é descontinuada.

Ergotamina

Nomes comerciais. Migrane® (associado com 300 mg de ácido acetilsalicílico, 100 mg de cafeína e 1,2 mg de homatropina), Ormigrein® (associado com 100 mg de cafeína, 220 mg de paracetamol, 87,5 mg de hiosciamina e 12,5 µg de atropina).

Apresentação. Cpr de 1 mg de ergotamina.
Uso. Crise de migrânea com e sem aura.
Contraindicações. Migrânea hemiplégica ou do tipo basilar, HAS não controlada, doença arterial coronariana, doença vascular periférica, doença cerebrovascular, sepse, IH ou IR, gestação.
Posologia. Dose inicial de 1-2 mg; caso não haja melhora dos sintomas, tomar 1 mg a cada 1-2 horas, até o máximo de 4 mg/dia.
Modo de administração. VO, ao primeiro sinal de enxaqueca.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção*: é aumentada com a administração de cafeína.
- *Pico plasmático*: 0,5-3 h.
- *Biotransformação*: metabolismo hepático.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: 99%.
- *Meia-vida*: 2 h.
- *Eliminação*: fezes (90% na forma de metabólitos).

Ajuste para função hepática e renal. É contraindicada nas disfunções hepática e renal graves.
Efeitos adversos. Náuseas, vômitos, reações de hipersensibilidade, *rash* cutâneo, dores musculares, fraqueza nas pernas, câibras, parestesias, sonolência. Em doses excessivas, elevação abrupta da pressão arterial, angina, claudicação intermitente, necrose de extremidades (ergotismo), fibrose pleural e peritoneal, fibrose das cordoalhas valvares.
Interações. Os seus efeitos são aumentados com o uso de macrolídeos, antifúngicos azólicos e inibidores da protease, sendo o seu uso contraindicado nessas situações. Uso contraindicado também com betabloqueadores, pois pode ocorrer vasoconstrição periférica grave. Agonistas serotonérgicos, como IMAOs, triptanos e sibutramina, estão contraindicados pelo risco de síndrome serotonérgica. Os efeitos dos nitratos podem ser reduzidos.
Gestação e lactação. Categoria de risco X na gestação. É secretada no leite materno, não recomendada na lactação.

Comentários

- Ao menor sinal de formigamento das extremidades ou de outro sinal de isquemia, interromper o uso imediatamente.
- Atentar para os efeitos adversos e contraindicações dos agentes associados na formulação de cada representante comercial.
- Pacientes que usam ergotamina por longos períodos podem apresentar síndrome de abstinência e cefaleia de rebote quando a droga é descontinuada.

OUTROS FÁRMACOS USADOS NO MANEJO DA ENXAQUECA

A seguir, são discutidas as informações sobre outros fármacos empregados no manejo da enxaqueca, mas que se enquadram em classes farmacológicas distintas.

- **Isometepteno** – é um simpaticomimético de ação indireta, que causa vasoconstrição e estimulação cardíaca. É empregado para o tratamento da crise de enxaqueca, usado em combinação com outras medicações. Seu uso excessivo, entretanto, pode causar cefaleia de rebote. O isometepteno é droga de eficácia limitada e de alto potencial para abuso. Seu uso em migrânea deve ser restrito.
- **Metisergida** – é um antagonista não seletivo dos receptores 5-HT, mas seus efeitos terapêuticos estabelecidos têm sido atribuídos principalmente ao bloqueio do subtipo 5-HT2. Os efeitos no leito vascular carotídeo, mediados pelos receptores 5-HT1B, estão provavel-

mente mais envolvidos na eficácia terapêutica. Possui comprovada eficácia clínica na profilaxia das crises, mas seu uso é restrito devido aos seus efeitos adversos graves (fibrose retroperitoneal).

- **Pizotifeno** – é um antagonista 5-HT2 e também apresenta ações anti-histamínica e anticolinérgica, bem como propriedades antidepressivas e sedativas. É utilizado apenas na profilaxia da migrânea, entretanto seu uso é limitado devido aos efeitos adversos, especialmente ganho de peso. É uma boa alternativa para o tratamento de crianças.

Isometepteno

Nomes comerciais. Doridina® (associado com 300 mg de dipirona e 30 mg de cafeína), Migranette®, Neosaldina® (associado com 300 mg de dipirona e 30 mg de cafeína), Neralgyn® (associado com 300 mg de dipirona e 30 mg de cafeína).
Apresentações. Drg de 30 mg; solução oral gts de 15 mL com isometepteno 50 mg/mL.
Usos. Crise de migrânea e cefaleia tensional.
Contraindicações. HAS não controlada, crise hipertensiva, discrasias sanguíneas, porfiria, deficiência de G6PD.
Posologia. 30-60 mg, a cada 6 horas. Dose máxima de 24 mg/dia.
Modo de administração. VO, logo no início da crise de cefaleia.

Parâmetros farmacocinéticos

- Não estabelecidos.

Ajuste para função hepática e renal. É contraindicado em casos de IR ou IH graves.
Efeitos adversos. Náusea, vômito, diaforese, rubor, anafilaxia, hipotensão, asma.
Interações. Diminui os efeitos anti-hipertensivos de metildopa e guanetidina.
Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação. Efeito desconhecido na lactação.

Comentários

- Não usar em crianças menores de 12 anos.
- Pode ocorrer cefaleia de rebote com o uso excessivo de isometepteno.

Metisergida

Nome comercial. Deserila®.
Apresentação. Drg de 2,5 mg.
Uso. Profilaxia da migrânea.
Contraindicações. Cardiopatia, valvulopatia, nefropatia, hepatopatia, pneumopatia relacionada a distúrbios do colágeno, celulites e vasculites de membros inferiores, mal estado geral.
Posologia. Iniciar com 1 mg, aumentando a dose de forma gradual durante duas semanas. Dose usual de 4-8 mg/dia. Após seis meses, interromper e fazer um intervalo de 3-4 semanas sem o seu uso.
Modo de administração. VO; administrar com as refeições.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção*: é rápida a partir do TGI.
- *Pico plasmático*: 1 h.
- *Biotransformação*: amplo metabolismo de primeira passagem, sendo transformada em metilergometrina.
- *Eliminação*: urina (metabólitos e droga inalterada).

Ajuste para função hepática e renal. É contraindicada na IH e IR graves.
Efeitos adversos. Náusea, vômito, pirose, dor abdominal, sonolência, insônia, ataxia, euforia, alucinações, edema periférico, cãibras, aumento de peso, exantema, queda de cabelo, mialgia, artralgia, neutropenia, eosinofilia, espasmo arterial, fibrose retroperitoneal, fibrose das valvas cardíacas, fibrose pleuropulmonar.

Interações. O uso concomitante com alcaloides do ergot pode aumentar o risco de espasmo vascular. Tem sido descrita vasoconstrição arterial com o uso de propranolol.
Gestação e lactação. Categoria de risco X na gestação. É contraindicada na lactação.

Comentários

- Segurança e eficácia não estabelecidas em crianças.

Pizotifeno

Nome comercial. Sandomigran®.
Apresentação. Drg de 0,5 mg.
Uso. Profilaxia da migrânea. A resposta terapêutica pode ocorrer apenas após algumas semanas de uso.
Contraindicações. Uso atual de IMAO, obstrução na saída gástrica.
Posologia. Iniciar com 0,5 mg ao deitar e aumentar gradualmente para 0,5 mg, 3x/dia. Dose usual de 1-6 mg/dia. Não descontinuar abruptamente (reduzir gradualmente em um período de duas semanas).
Modo de administração. VO, em doses divididas ou à noite.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção*: é adequada a partir do TGI.
- *Pico plasmático*: 5-7 h.
- *Biotransformação*: metabolismo hepático.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: > 90%.
- *Meia-vida*: 26 h.
- *Eliminação*: urina predominantemente (na forma de metabólitos).

Ajuste para função hepática e renal. Usar com cautela na IH. Na IR, pode necessitar de ajuste na dose, mas não de orientações específicas.
Efeitos adversos. Sonolência, sedação, náusea, vertigens, aumento do apetite, aumento de peso, alterações do humor, edema, hipotensão, cefaleia, confusão, depressão, nervosismo, impotência, boca seca, fraqueza.
Interações. Os efeitos de medicações depressoras do sistema nervoso central (SNC) podem ser aditivos ou sinérgicos com pizotifeno. O uso concomitante com IMAO é contraindicado. Evitar o consumo de álcool.
Gestação e lactação. Informações não disponíveis.

Comentários

- Usar com cautela no glaucoma de ângulo fechado, na miastenia grave, na obstrução do trato urinário e em outros distúrbios em que os efeitos anticolinérgicos possam ser pouco tolerados.
- Usar com cautela em IH e IR, diabete, doença cardiovascular e em pacientes obesos.
- Segurança e eficácia não estabelecidas em crianças menores de 12 anos.
- Considerar um período livre da droga após vários meses de tratamento.

REFERÊNCIAS

Bigal ME, Lipton RB, Krymchantowski AV. The medical management of migraine. Am J Ther. 2004;11(2):130-40.

Bigal ME, Lipton RB. The epidemiology, burden, and comorbidities of migraine. Neurol Clin. 2009;27(2):321-34.

Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic J. Neurology in clinical practice principles of diagnosis and management. 4th ed. Philadelphia: Elsevier; 2004.

Brunton LL, Lazo JS, Parker KL. Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 11th ed. New York: McGraw-Hill; 2006.

Cutrer FM, Charles A. The neurogenic basis of migraine. Headache. 2008;48(9):1411-4.

Duncan BB, Schmidt MI, Giugliani ER. Medicina ambulatorial: condutas de atenção primária baseadas em evidências. 3. ed. Porto Alegre: Artmed; 2004.

Evans RW. Migraine: a question and answer review. Med Clin North Am. 2009;93(2):245-62.

Giffin NJ, Ruggiero L, Lipton RB, Silberstein SD, Tvedskov JF, Olesen J, et al. Premonitory symptoms

in migraine: an electronic diary study. Neurology. 2003;60(6):935-40.

Gladstone JP, Gawel M. Newer formulations of the triptans. Drugs. 2003;63(21):2265-306.

Goadsby PJ, Charbit AR, Andreou AP, Akerman S, Holland PR. Neurobiology of migraine. Neuroscience 2009;161(2):327-41.

Goadsby PJ, Lipton RB, Ferrari M. Migraine: current understanding and treatment. N Engl J Med. 2002;346(4):257-70.

Goadsby PJ. Emerging therapies for migraine. Nat Clin Pract Neurol. 2007;3(11):610-9.

Goadsby PJ. Pathophysiology of migraine. Neurol Clin. 2009;27(2):335-60.

Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders. Cephalalgia. 2004;24(Suppl 1):9-160.

Lipton RB, Bigal ME. Migraine: epidemiology, impact, and risk factors for progression. Headache. 2005;45 Suppl 1: S3-S13.

Lipton RB, Stewart WF, Stone AM, Láinez MJ, Sawyer JP; Disability in Strategies of Care Study group. Stratified care vs step care strategies for migraine: the Disability in Strategies of Care (DISC) Study: a randomized trial. JAMA. 2000;284(20):2599-605.

Olesen J, Goadsby PJ, Ramadan NM, Tfelt-Hansen P, Welch, KMA. The Headaches. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.

Saper JR, Silberstein S, Dodick D, Rapoport A. DHE in the pharmacotherapy of migraine: potential for a larger role. Headache. 2006;46 Suppl 4:S212-20.

Saper JR, Silberstein S. Pharmacology of dihydroergotamine and evidence for efficacy and safety in migraine. Headache. 2006;46 Suppl 4:S171-81.

Silberstein SD, Freitag FG. Preventive treatment of migraine. Neurology. 2003;60(2):S38-S44.

Silberstein SD. Practice parameter: evidence-based guidelines for migraine headache (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology. 2000; 55(6):754-62.

Silberstein SD. Preventive migraine treatment. Neurol Clin. 2009;27(2):429-43.

Sociedade Brasileira de Cefaleia. Recomendações para o tratamento da crise migranosa. Arq Neuropsiquiatr. 2000;58(2-A):371-89.

Sociedade Brasileira de Cefaleia. Recommendations for prophylactic treatment of migraine. Arq Neuropsiquiatr. 2002;60(1):159-69.

Sweetman SC. Martindale guía completa de consulta fármaco-terapéutica. 2. ed. Barcelona: Pharma; 2006.

Tepper SJ, Spears RC. Acute treatment of migraine. Neurol Clin. 2009;27(2):417-27.

Tfelt-Hansen P, Saxena PR, Dahlöf C, Pascual J, Láinez M, Henry P, et al. Ergotamine in the acute treatment of migraine: a review and European consensus. Brain. 2000;123(Pt 1):9-18.

42 ANTIPARKINSONIANOS

Carlos Roberto de Mello Rieder
Jordana de Fraga Guimarães

A doença de Parkinson, ou parkinsonismo primário, é uma doença neurodegenerativa causada pela perda de neurônios dopaminérgicos, principalmente na substância negra do mesencéfalo. Dentre as doenças neurodegenerativas, só perde em frequência para a doença de Alzheimer. Tem uma prevalência estimada de aproximadamente 1 a 3% na população acima de 65 anos e a idade é o seu principal fator de risco. As manifestações clínicas da doença de Parkinson incluem o tremor de repouso, a bradicinesia, a rigidez com roda denteada e as anormalidades posturais. O início desses sintomas é em geral assimétrico. A demência, uma complicação tardia da doença, tem a sua prevalência aumentada nessa população, afetando aproximadamente 40% dos indivíduos com doença de Parkinson, e apresenta um padrão diferente do da doença de Alzheimer, pois há um comprometimento primário das funções de execução e visuoespaciais e um comprometimento secundário da memória.

O parkinsonismo secundário pode ocorrer após o uso de drogas como antipsicóticos, inibidores da recaptação da serotonina (fluoxetina, paroxetina, citalopram, sertralina, etc.), bloqueadores dos canais de cálcio (nifedipina, verapamil, diltiazem, cinarizina, etc.), metoclopramida, metildopa, lítio e acido valproico. Já no início dos sintomas, o comprometimento, nesses casos, é geralmente simétrico e bilateral.

O manejo desses pacientes inclui, além de um adequado suporte social e programa de atividade física, um tratamento farmacológico (Quadro 42.1), que tem como objetivo a melhora da qualidade de vida e o aumento da expectativa de vida. Entretanto, o curso dessa doença é progressivo e inexoravelmente leva à significativa morbimortalidade.

Os medicamentos devem ser iniciados quando os sintomas se tornarem incômodos ou quando a doença se tornar debilitante. A escolha do fármaco deverá levar em consideração alguns fatores, tais como a idade do paciente, a presença ou não de comprometimento cognitivo, a gravidade da doença e o tipo de atividade profissional exercida.

Os fármacos de escolha para o início do tratamento dos sintomas motores são os **agonistas dopaminérgicos** e a **levodopa**. O primeiro, em geral, é preferido ao segundo, ainda que os agonistas dopaminérgicos sejam menos eficazes que a levodopa. Essa indicação deve-se ao menor risco de discinesia e de flutuações motoras com os agonistas dopaminérgicos. Em estágios mais avançados, essas duas classes de drogas podem ser associadas.

Outros grupos farmacológicos são alternativos ou adjuvantes aos dois grupos citados. A **selegilina** e a **amantadina** são alternativas para o tratamento inicial em pacientes com a doença em estágio precoce. Os **anticolinérgicos** podem ser utilizados associados com a levodopa em uma fase mais avançada da doença, especialmente quando o tremor for a manifestação principal. Os **inibidores da COMT** (catecol-O-metiltransferase) são usados no tratamento adjuvante no paciente com doença de Parkinson em uso de levodopa e com flutuações motoras decorrentes dessa droga.

Os antiparkinsonianos podem ser utilizados em outras condições clínicas, como distonia aguda induzida por antipsicóticos e hiperprolactinemia.

AGONISTAS DOPAMINÉRGICOS

Os agonistas dopaminérgicos, como a bromocriptina, o pramipexol e o ropinirol, são fármacos que agem estimulando diretamente os receptores de dopamina, especialmente os receptores D2. A bromocriptina também apresenta significativa atividade sobre receptores não dopaminérgicos, como 5-HT1 e 5-HT2 da serotonina e e α-adrenérgicos – propriedade não compartilhada com o pramipexol e o ropinirol.

QUADRO 42.1
Uso dos principais grupos farmacológicos antiparkinsonianos

Tratamento inicial
Agonistas dopaminérgicos[1]: bromocriptina, pramipexol, ropinirol
ou
Precursor dopaminérgico[2]: levodopa + carbidopa/benserazida
ou
Inibidor da MAO-B[3]: selegilina
ou
Antiglutamatérgico: amantadina

Doença avançada
Precursor dopaminérgico: levodopa + carbidopa/benserazida
e
Agonistas dopaminérgicos: bromocriptina, pramipexol, ropinirol
e/ou
Inibidores da COMT: entacapona, tolcapona

Anticolinérgicos: biperideno, triexifenidil[4]
Se discinesias: antiglutamatérgico amantadina

MAO, monoaminoxidase
[1] Evitar seu uso em pacientes com demência. É a primeira escolha normalmente em doença de início precoce.
[2] É o antiparkinsoniano mais eficaz no controle dos sintomas motores.
[3] Não deve ser utilizado na doença avançada, pois pode provocar discinesia e comprometer as funções cognitivas.
[4] Indicados quando os sintomas motores se tornam irresponsivos a outras drogas. Contraindicados em pacientes com demência e devem ser evitados naqueles com mais de 70 anos.

Os agonistas dopaminérgicos são as drogas de escolha em geral para o tratamento inicial da doença de Parkinson em indivíduos com menos de 60 anos. Uma desvantagem desse grupo farmacológico é o potencial de causar alucinações em pacientes com demência. O pramipexol e o ropinirol são agentes mais novos, com um melhor perfil de efeitos adversos em relação à bromocriptina.

Bromocriptina

Nomes comerciais. Parlodel®, Parlodel SR®.

Apresentações. Cpr de 2,5 mg; cps SRO de 2,5 e 5 mg.

Usos. Doença de Parkinson, hiperprolactinemia com amenorreia, prolactinoma, acromegalia.

Contraindicações. Hipertensão não controlada, cardiopatia isquêmica grave, doença vascular periférica grave.

Posologia. Em todas as suas indicações, iniciar com 1,25 mg, 2x/dia, VO, aumentando 2,5 mg em dias alternados. Na doença de Parkinson, a dose total diária é de aproximadamente 30-90 mg/dia, dividida em várias tomadas.

Modo de administração. VO. Administrar com alimentos para aumentar a tolerabilidade.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção*: é adequada a partir do trato gastrintestinal (TGI).
- *Início de ação:* 1-2 h.
- *Biotransformação*: metabolismo hepático; extenso metabolismo de primeira passagem.
- *Biodisponibilidade*: 28%.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: 90-96%.
- *Meia-vida*: é bifásica, com a terminal de aproximadamente 15 h.
- *Eliminação*: fezes; 2-6% da droga é eliminada pelo rim na forma inalterada e na forma de metabólitos.

Ajuste para função hepática e renal. Na insuficiência hepática (IH), pode ser necessário ajustar a dose, mas não há nenhuma orientação específica. Não é necessário ajuste na insuficiência renal (IR), mas deve ser usada com cautela na doença renal grave.

Efeitos adversos. Mais comumente (> 1%), podem ocorrer cefaleia, tontura, náusea, vômitos, hipotensão ortostática, fadiga, anorexia, constipação, congestão nasal. Menos comuns (< 1%) são arritmias, alopecia, insônia, paranoia, depressão, convulsões, sonolência diurna incontrolável, psicoses e alucinações.

Interações. Antifúngicos (derivados azólicos), macrolídeos e inibidores da protease podem aumentar os efeitos da bromocriptina. Esta pode aumentar os efeitos dos benzodiazepínicos, da sibutramina, da buspirona e dos bloqueadores dos canais de cálcio. O risco de hipotensão é maior com o uso concomitante de anti-hipertensivos. Os seus efeitos podem ser diminuídos pelos antipsicóticos e pela metoclopramida. Evitar o consumo de álcool.

Gestação e lactação. Categoria de risco B na gestação. Inibe a secreção de leite, não recomendada na lactação.

Comentários

- Em idosos, podem ser necessárias doses menores.
- No início do tratamento, pode ocorrer hipotensão.
- Pacientes em uso crônico devem fazer estudo ecocardiográfico pelo risco de fibrose valvar, recentemente descrito.

Pramipexol

Nome comercial. Sifrol®.

Apresentações. Cpr de 0,125, 0,25 ou 1 mg.
Uso. Doença de Parkinson.
Contraindicação. Hipersensibilidade aos componentes da fórmula.
Posologia. Iniciar com 0,375 mg/dia, dividido em 3 tomadas. Aumentar gradualmente 0,125 mg/dose, a cada 5-7 dias. A dose mínima terapêutica é de 0,75 mg/dia. A dose média é de 1,5-4,5 mg/dia. A retirada deve ser gradual.
Modo de administração. VO. Deve ser administrado com alimentos para evitar náusea.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção*: é adequada e rápida a partir do TGI.
- *Pico plasmático:* ~2 h.
- *Biodisponibilidade*: > 90%.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: 15%.
- *Meia-vida*: ~8 h; em idosos, 12-14 h.
- *Eliminação*: urina (90% na forma de droga inalterada).

Ajuste para função hepática e renal.

DCE* (mL/min)	35-59	15-34	< 15
Dose inicial (mg)	0,125/ 2x/dia	0,125/ 1x/dia	Desconhecida

*DCE, depuração da creatinina endógena
Informação não disponível na hemodiálise.

Efeitos adversos. Os mais comuns (> 1%) incluem hipotensão postural, astenia, tontura, sonolência, insônia, alucinações, jogo patológico, hipersexualidade, quadros maníacos, pesadelos, náusea, constipação, fraqueza, discinesia, edema, síncope, taquicardia, dor torácica, confusão, amnésia, distonia, acatisia, diminuição da libido, anorexia, perda de peso, boca seca, disfagia, aumento da frequência urinária, impotência, incontinência urinária. Menos comuns (< 1%) são aumento das transminases hepáticas e rabdomiólise.

Interações. A cimetidina pode aumentar os seus níveis. Antipsicóticos e metoclopramida podem diminuir a eficácia do pramipexol. Depressores do sistema nervoso central (SNC) podem aumentar o risco dos seus efeitos tóxicos. Evitar o consumo de álcool.
Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação. A secreção no leite materno é desconhecida, não recomendado na lactação.

Comentários

- Usar com cautela em caso de doença cardiovascular ou cerebrovascular.
- Pelo risco de sonolência excessiva e ataques de sono, usar com cautela em pacientes que dirigem.
- Em pacientes com IR, deve-se optar pelo ropinirol (metabolismo hepático) em vez do pramipexol.

Ropinirol

Nome comercial. Requip®.
Apresentações. Cpr de 0,25, 1, 2 ou 5 mg.
Uso. Doença de Parkinson.
Contraindicação. Hipersensibilidade aos componentes da fórmula.
Posologia. Iniciar com 0,25 mg, 3x/dia, durante uma semana. Na segunda semana, 0,5 mg, 3x/dia; na terceira, 0,75 mg, 3x/dia; na quarta, 1 mg, 3x/dia. Após a quarta semana, aumentos semanais de 0,5-1 mg, 3x/dia, podem ser necessários. Dose máxima de 24 mg/dia. A retirada deve ser gradual.
Modo de administração. VO. Pode ser administrado com ou sem alimentos.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção*: é rápida a partir do TGI. A presença de alimentos não interfere na taxa e na velocidade de absorção.
- *Pico plasmático:* 1-2 h.
- *Biodisponibilidade*: 50%.

- *Biotransformação*: metabolismo hepático de primeira passagem, formando metabólitos inativos.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: 10-40%.
- *Meia-vida*: 6 h. O *clearance* nos pacientes idosos é diminuído em 30%.
- *Eliminação*: urina.

Ajuste para função hepática e renal. Não foi observada alteração na farmacocinética em pacientes parkinsonianos com IR moderada. O uso de ropinirol na IH e na IR grave não foi estudado.

Efeitos adversos. Monoterapia: síncope, tontura, sonolência, fadiga, náusea, vômito, infecção viral, edema, hipotensão ortostática, hipertensão, dor torácica, palpitação, hipotensão, taquicardia, alucinações, quadros maníacos, confusão, amnésia, ansiedade, insônia, constipação, diarreia, dispepsia, dor abdominal, constipação, boca seca, anorexia, perda de peso, impotência, infecção do trato urinário, fraqueza, elevação da fosfatase alcalina, discinesia, artralgias.

Interações. Ciprofloxacino, fluvoxamina, cetoconazol, norfloxacino, ofloxacina e rofecoxibe podem aumentar os níveis de ropinirol. Estrógenos também podem reduzir o seu metabolismo. Carbamazepina, fenobarbital e rifampicina podem diminuir os seus efeitos. Cigarro e metoclopramida podem diminuir as suas concentrações. Evitar o consumo de álcool.

Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação. A secreção no leite materno é desconhecida, não recomendada na lactação.

Comentários

- Usar com cautela em pacientes com doença cardiovascular ou cerebrovascular.
- Em pacientes com IH, deve-se optar pelo pramipexol como agonista dopaminérgico.

PRECURSOR DOPAMINÉRGICO

A levodopa, por meio da enzima L-aminoácido-descarboxilase, é convertida em dopamina no estriado. Os inibidores da dopa-descarboxilase, benserazida e carbidopa inibem a conversão periférica da levodopa em dopamina, permitindo que a maior parte da levodopa chegue ao SNC. De outra forma, a levodopa seria convertida em dopamina na circulação periférica e apenas 5% atingiria o SNC.

A levodopa é o antiparkinsoniano mais eficaz no controle dos sintomas motores. É a droga de escolha nos pacientes com marcado comprometimento motor e de qualidade de vida. O maior problema do tratamento com levodopa é o aparecimento mais precoce de flutuações motoras e discinesias com tratamento prolongado (até 40% em cinco anos). As flutuações motoras se referem ao encurtamento da duração do efeito (*wearing off*) e à interrupção súbita da ação da levodopa (*on-off*). Pacientes jovens são particularmente suscetíveis a esses sintomas, podendo incidir em cerca de 50 a 80% dos que fazem uso de levodopa após 2 a 5 anos de tratamento.

Nos pacientes que estejam apresentando flutuações motoras na vigência de levodopa, elas podem ser melhoradas com adição de agonistas dopaminérgicos, pois possuem meia-vida mais prolongada do que a levodopa, ou de inibidores da COMT que aumentam a biodisponibilidade e meia-vida da levodopa. Quanto às discinesias decorrentes do tratamento, a amantadina é o único fármaco comprovadamente eficaz em controlá-las.

Levodopa

Genérico. Carbidopa/Levodopa.
Apresentação. Cpr de 25/250 mg.
Farmácia popular. Carbidopa + levodopa.

Apresentação. Cpr de 25 /250 mg.
Nomes comerciais. *Carbidopa/levodopa:* Cronomet®, Duodopa®, Levocarb®, Parkidopa®, Sinemet®. *Benserazida/levodopa*: Prolopa®, Prolopa HBS®, Prolopa dispersível®.
Apresentações. *Carbidopa/levodopa*: cpr de 50/200 mg e 25/250 mg. *Benserazida/levodopa*: cpr de 50/200 e 25/100 mg.
Usos. Doença de Parkinson, síndromes parkinsonianas.
Contraindicações. Glaucoma de ângulo fechado, uso prévio de inibidores da monoaminoxidase (IMAOs) nos últimos 14 dias, lesão maligna suspeita, história de melanoma.
Posologia. Em relação à levodopa, iniciar com 100 mg, 3x/dia, VO. A dose de manutenção varia de 400-1.600 mg/dia, dividida em intervalos de 2 a 6 horas. Observar cuidadosamente em caso de descontinuação abrupta.
Modo de administração. VO. Administrar 1 hora antes ou 1,5 hora após as refeições.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção*: é adequada a partir do TGI.
- *Pico plasmático:* 1-2 h.
- *Duração de ação:* 6-12 h.
- *Biotransformação*: metabolismo periférico e central, formando dopamina.
- *Meia-vida*: 1,2-2,3 h.
- *Eliminação*: urina.

Ajuste para função hepática e renal. Usar com cautela na IH e na IR.
Efeitos adversos. Os mais comuns (> 1%) incluem discinesias, náuseas, alucinações, confusão, tonturas, coreia, boca seca, alterações do sono, distonia, sonolência, insônia, astenia, depressão, vômitos, anorexia. Outros efeitos incluem entorpecimento, tremor das mãos, contrações musculares, cãibras, ideação paranoide, demência, psicose, sialorreia, disfagia, constipação, diarreia, sangramento gastrintestinal, úlcera duodenal, hipotensão ortostática, sudorese, alopecia, erupção cutânea, rubor facial, retenção urinária, incontinência urinária, priapismo, diplopia, midríase, fraqueza, síncope, arritmias, cefaleia, melanoma maligno, leucopenia, anemia, trombocitopenia, agranulocitose.
Interações. Antipsicóticos, benzodiazepínicos, fenitoína e piridoxina podem inibir os efeitos da levodopa. Evitar o consumo de álcool.
Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação. A secreção no leite materno é desconhecida.

Comentários

- Pacientes com grandes flutuações no efeito do medicamento ao longo do dia (fenômeno *on-off*) devem receber doses menores e mais frequentes (a cada 2 horas).
- É recomendada a monitoração hepática, renal e hematológica periódica.
- Usar com cautela em pacientes com doença cardiorrespiratória concomitante.

ANTICOLINÉRGICOS

Os fármacos anticolinérgicos agem através do bloqueio da via excitatória mediada pela acetilcolina, que, na doença de Parkinson, está liberada pela falta da via inibitória dopaminérgica. O biperideno tem ação anticolinérgica preferencial pelo bloqueio dos receptores muscarínicos M1. O triexifenidil não apresenta seletividade para receptores muscarínicos M1 e, por isso, apresenta mais efeitos adversos que o biperideno.

Os agentes anticolinérgicos são usados na doença de Parkinson. Podem ser associados ao tratamento quando os sintomas motores se tornam irresponsivos a outras drogas, entretanto são poucas as evidências de benefício para essa indicação. São também utilizados no tra-

tamento dos transtornos de movimentos induzidos por medicamentos (parkinsonismo medicamentoso, distonia induzida por antipsicóticos), mas não são eficazes para acatisia. Estão contraindicados em pacientes com demência e devem ser evitados naqueles com mais de 70 anos. Há potencial de uso abusivo devido às propriedades moderadas de elevação do estado de humor, principalmente com o triexifenidil.

Biperideno

Genérico. Cloridrato de biperideno.
Apresentação. Cpr de 2 mg.
Farmácia popular. Biperideno.
Apresentação. Cpr de 2 mg.
Nomes comerciais. Akineton®, Cinetol®.
Apresentações. Cpr de 2 mg; cpr retard de 4 mg.
Usos. Síndromes parkinsonianas, especialmente rigidez e tremor; sintomas extrapiramidais provocados por antipsicóticos.
Contraindicações. Alteração do estado mental, glaucoma agudo, obstrução intestinal. Doença prostática é contraindicação relativa.
Posologia. Síndromes parkinsonianas e parkinsonismo induzido por drogas: iniciar com 1 mg, 2x/dia, VO, podendo essa dose ser aumentada 2 mg diariamente. Dose de manutenção: 3-16 mg/dia, divididos em 3-4 tomadas. Para os comprimidos retard (4 mg), usar 1-2 cpr ao dia. Distonia aguda: 1 mg, EV ou IM, a cada 30 minutos até o alívio dos sintomas, não devendo ser aplicada mais do que 4 ampolas em menos de 24 horas. A retirada deve ser gradual, em 1-2 semanas, para evitar síndrome de abstinência.
Modo de administração. VO, EV ou IM. Se houver desconforto após administração VO, administrar após as refeições.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção*: é adequada a partir do TGI.
- *Biodisponibilidade*: 80%.
- *Biotransformação*: metabolismo hepático.
- *Meia-vida*: 20 h.

Ajuste para função hepática e renal. Usar com cautela na IH. Sem informação na IR.
Efeitos adversos. Cansaço, náusea, obnubilação, agitação, confusão, alucinações, boca seca, midríase, constipação, diminuição da sudorese, taquicardia, cefaleia, déficit cognitivo, déficit de memória, disfunção sexual, retenção urinária, sedação, hipotensão postural.
Interações. Síndrome anticolinérgica pode ocorrer com o uso de amantadina, analgésicos narcóticos, fenotiazinas e outros antipsicóticos, antidepressivos tricíclicos, IMAOs, quinidina, alguns antiarrítmicos e anti-histamínicos. O uso com outros depressores do SNC potencializa o seu efeito sedativo. Pode aumentar a degradação gástrica e a absorção da levodopa; o contrário ocorre com a digoxina. Evitar o consumo de álcool.
Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação. A secreção no leite materno é desconhecida.

Comentários

- Evitar seu uso em idosos pelos paraefeitos cognitivos. Se necessário, recomendam-se doses menores.
- Orientar o paciente que tenha cuidado ao operar máquinas e dirigir automóveis pelo risco de sedação.
- É recomendada a verificação periódica da pressão intraocular pelo risco de glaucoma, principalmente em idosos.

Triexifenidil

Nome comercial. Artane®.
Apresentações. Cpr de 2 e 5 mg.
Usos. Doença de Parkinson, sintomas extrapiramidais induzidos por drogas.

Contraindicações. Alteração do estado mental, glaucoma de ângulo fechado, obstrução intestinal, miastenia grave, acalasia.
Posologia. Iniciar com 1-2 mg/dia, aumentando 2 mg em intervalos de 3-5 dias. Dose usual de 5-15 mg/dia, em 3-4 administrações. A retirada deve ser gradual, em 1-2 semanas, para evitar sintomas de abstinência.
Modo de administração. VO. A droga é melhor tolerada se administrada com os alimentos.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Pico de ação:* 1 h.
- *Meia-vida*: 3,3-4,1h.
- *Eliminação*: na urina.

Ajuste para conforme função hepática e renal. Usar com cautela na IH. Sem informação na IR.
Efeitos adversos. Os mais comuns são fotofobia, boca seca, constipação, confusão mental, retenção urinária, sonolência, náuseas. Também pode ocorrer taquicardia, agitação, cefaleia, tontura, nervosismo, pele seca, *rash*, midríase, déficit cognitivo, hipotensão ortostática.
Interações. Síndrome anticolinérgica pode ocorrer como uso de amantadina, analgésicos narcóticos, fenotiazinas e outros antipsicóticos, antidepressivos tricíclicos, IMAOs, quinidina, alguns antiarrítmicos e anti-histamínicos. O uso com outros depressores do SNC potencializa o seu efeito sedativo. Pode aumentar a degradação gástrica e diminuir a absorção de levodopa; o contrário ocorre com a digoxina. Os efeitos terapêuticos dos agentes colinérgicos, como tacrina, donepezila, rivastigmina e galantamina, são antagonizados. Evitar o consumo de álcool.
Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação. A secreção no leite materno é desconhecida; usar com cautela na lactação.

Comentários

- Não é aconselhável usar a droga por mais de três meses.
- Em idosos, o anticolinérgico de escolha é o biperideno, pelo menor potencial de efeitos adversos.
- Orientar os pacientes para terem cuidado ao operar máquinas e dirigir automóveis pelo risco de sedação.
- É recomendada a verificação periódica da pressão intraocular pelo risco de glaucoma, principalmente em idosos.

ANTIGLUTAMATÉRGICOS

A amantadina, o único representante antiglutamatérgico, aumenta a liberação de dopamina por meio de um mecanismo ainda desconhecido e inibe a sua recaptação. Além disso, exerce efeito direto nos receptores pós-sinápticos da dopamina na fenda sináptica. Também bloqueia os receptores NMDA.

A amantadina pode ser usada como abordagem inicial no tratamento da doença de Parkinson e é útil no controle das discinesias, resultante principalmente do uso de levodopa. É utilizada também no tratamento dos transtornos de movimentos induzidos por medicamentos. Em geral, não é tão eficaz quanto os anticolinérgicos no tratamento das reações distônicas agudas e tampouco é eficaz no tratamento da discinesia tardia e da acatisia induzidas por antipsicóticos típicos. A resposta máxima ocorre em poucos dias, mas, após aproximadamente dois meses, começa a reduzir a sua eficácia. É bem tolerada em pacientes idosos.

Amantadina

Nome comercial. Mantidan®.
Apresentação. Cpr de 100 mg.
Usos. Doença de Parkinson, sintomas extrapiramidais induzidos por drogas, infecção pelo vírus influenza A.

Contraindicação. Hipersensibilidade aos componentes da fórmula.
Posologia. Iniciar com 100 mg, 2x/dia; aumentar, se necessário, até 400 mg/dia. Não descontinuar abruptamente; retirar gradualmente em 1-2 semanas.
Modo de administração. VO. Pode ser administrada com ou sem alimentos.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção*: é lenta e adequada a partir do TGI.
- *Início de ação:* 48 h.
- *Biotransformação*: mínimo metabolismo hepático.
- *Biodisponibilidade*: 86-90%.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: 67% com função renal normal.
- *Meia-vida*: 9-31 h quando a função renal é normal; no rim terminal, é de 7-10 dias.
- *Eliminação*: urina (80-90%) como droga inalterada.

Ajuste para função hepática e renal. Não é necessário ajuste na IH, mas deve ser usada com cautela.

DCE (mL/min)	30-50	15-29	< 15
Dose (mg) no 1º dia	200	200	200
Dose (mg) nos demais dias	100	100, 48/48 horas	200/ semana

Após hemodiálise, dose de 200 mg/semana. Na HVVC, HAVC e CAPD, não é necessário dose suplementar.

Efeitos adversos. Os efeitos adversos mais comuns (> 1%) são hipotensão ortostática, edema periférico, insônia, depressão, ansiedade, irritabilidade, tontura, alucinação, ataxia, cefaleia, sonolência, agitação, fadiga, confusão, livedo reticular, náusea, anorexia, constipação, diarreia, boca seca. Menos comumente (< 1%) podem ocorrer amnésia, convulsão, diminuição da libido, dermatite eczematoide, hipercinesia, hipertensão, leucopenia, neutropenia, psicose, *rash*, retenção urinária, distúrbios de visão.
Interações. Anticolinérgicos (triexifenidil e biperideno) podem potencializar os efeitos adversos da amantadina. Triantereno pode aumentar a sua toxicidade. Evitar o consumo de álcool.
Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação. É secretada no leite materno, não recomendada na lactação.

Comentários

- Orientar o paciente que tenha cuidado ao operar máquinas e dirigir automóveis pelo risco de sedação.
- Usar com cautela em pacientes com edema e doença cardiovascular.

INIBIDORES DA MAO-B (MONOAMINOXIDASE B)

A selegilina age inibindo irreversivelmente a enzima MAO-B, que é responsável pelo metabolismo da dopamina no SNC. Também atua como inibidora da recaptação sináptica da dopamina.

Esse medicamento é utilizado como terapia inicial em pacientes com doença de Parkinson, demonstrando benefício moderado no alívio dos sintomas na doença não avançada. Deve ser usado com cautela em associação com levodopa, pois tem sido relatado aumento da mortalidade com essa associação. Não é recomendado o uso na doença avançada pela possibilidade de provocar discinesia e comprometer as funções cognitivas. Pode também causar hipotensão postural sintomática, devendo ser evitado em pacientes com disautonomias e em idosos.

Selegilina

Genérico. Cloridrato de selegilina.

Apresentação. Cpr de 5 mg.
Nomes comerciais. Deprilan®, Jumexil®, Niar®.
Apresentações. Cpr de 5 mg; drg de 10 mg.
Uso. Doença de Parkinson.
Contraindicações. Doenças extrapiramidais não relacionadas com a deficiência de dopamina (tremor essencial, coreia de Huntington), reações extrapiramidais induzidas por drogas, uso concomitante de meperidina.
Posologia. Iniciar com 5 mg, 2x/dia, pela manhã; ou 5 mg, 2x/dia, pela manhã e à noite. Após algumas semanas, a dose pode ser reduzida à metade. Em idosos, iniciar com 5 mg, 1x/dia, pela manhã.
Modo de administração. VO, pela manhã. Evitar administração à noite em pacientes com insônia.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção*: é adequada a partir do TGI.
- *Pico de ação:* 1 h.
- *Duração de efeito:* 24-72 h.
- *Ligação a proteínas plasmáticas:* ~90%.
- *Biotransformação*: metabolismo de primeira passagem, formando metabólitos ativos e inativos.
- *Meia-vida*: 10 h.
- *Eliminação*: na urina e nas fezes (15%).

Ajuste para função hepática e renal. Não é necessário ajuste na IH leve a moderada. Não é necessário ajuste na IR.
Efeitos adversos. Os efeitos adversos (> 1%) incluem fraqueza, náuseas, dor abdominal, boca seca, hipotensão ortostática e insônia. Menos comumente (< 1%), podem ocorrer hipertensão, palpitação, arritmias, angina, edema periférico, síncope, alucinações, tontura, confusão, cefaleia, ansiedade, depressão, *rash*, fotossensibilidade, constipação, perda de peso, anorexia, diarreia, noctúria, hiperplasia prostática, retenção urinária, disfunção sexual, tremor, coreia, discinesias, visão borrada.
Interações. Desipramina, paroxetina, sertralina podem aumentar os efeitos da selegilina. O risco de síndrome serotonérgica está aumentado com a administração concomitante de anfetaminas, metilfenidato, venlafaxina, nefazodona, trazodona, meperidina, sibutramina e antidepressivos tricíclicos. O uso com inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS) pode resultar em mania ou hipertensão; o melhor é evitar essa associação. Para efeitos de lítio, reserpina e levodopa podem ser exacerbados pelos IMAOs. Carbamazepina, nevirapina, fenobarbital, fenitoína e rifampicina podem diminuir os efeitos da selegilina. Evitar o consumo de álcool.
Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação. A secreção no leite materno é desconhecida, usar com cautela na lactação.

Comentários

- Pode ser utilizada como adjuvante no tratamento da doença de Parkinson em pacientes em que a terapia com levodopa está deteriorando (aumenta biodisponibilidade da levodopa).
- Em doses maiores do que 20 mg/dia, deve-se evitar o uso de alimentos ou substâncias contendo tiramina.
- Deve ser usada com cautela em caso de úlcera péptica e deve ser evitada no caso de úlcera ativa.

INIBIDORES DA COMT

A entacapona e a tolcapona são drogas inibidoras específicas e reversíveis da COMT, uma enzima que catalisa a metabolização da levodopa em nível periférico e central. Em doses terapêuticas, a entacapona não tem

efeito central; a tolcapona, ao contrário, inibe a COMT periférica e central. A inibição dessa enzima aumenta a meia-vida da levodopa, diminuindo o período *wearing off*.

Os inibidores da COMT são usados no tratamento adjuvante para o paciente com doença de Parkinson em uso de levodopa e com flutuações motoras decorrente dessa droga. A entacapona não tem sido relacionada com hepatotoxicidade, ao contrário da tolcapona.

Entacapona

Nomes comerciais e apresentações. Comtan® (cpr de 200 mg), Stalevo® (cpr com levodopa, carbidopa e entacapona: 50/12,5/200 mg, 100/25/200 mg, 150/37,5/200 mg).
Usos. Adjuvante na terapia com levodopa + carbidopa/benserazida em pacientes com doença de Parkinson e com flutuações motoras.
Contraindicação. Hipersensibilidade aos componentes da fórmula.
Posologia. 200 mg a cada dose de levodopa. Dose máxima de 1.600 mg/dia.
Modo de administração. VO. Pode ser administrada com ou sem alimentos.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção*: é rápida a partir do TGI.
- *Pico plasmático:* 1 h.
- *Biodisponibilidade*: 35%. Sofre intenso metabolismo de primeira passagem.
- *Biotransformação*: metabolismo hepático, formando metabólitos ativos.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: 98%.
- *Meia-vida beta*: 2,4 h.
- *Eliminação*: fezes (90%) e urina (10%).

Ajuste para função hepática e renal. Utilizar com muita cautela na IH. Na IR, não é necessário ajuste; entretanto, na hemodiálise, um intervalo maior entre as doses deve ser considerado.

Efeitos adversos. Os efeitos adversos (> 1%) mais comuns são náusea, discinesia, hipotensão ortostática, tontura, fadiga, alucinação, ansiedade, sonolência, púrpura, diarreia, dor abdominal, constipação, vômito, dispepsia, flatulência, alteração da coloração da urina, hipocinesia, hipercinesia, dispneia. Menos comumente (< 1%), podem ocorrer fibrose pulmonar e retroperitoneal, rabdomiólise.
Interações. Efeitos cardíacos aumentam com o uso de isoproterenol, epinefrina, dopamina, dobutamina e metildopa. Cautela com a associação com probenecida, colestiramina, eritromicina, cloranfenicol, rifampicina e ampicilina. A entacapona é um quelante do ferro, por isso suplementos de ferro não devem ser administrados concomitantemente com essa droga. Evitar o consumo de álcool.
Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação. A secreção no leite materno é desconhecida; usar com cautela na lactação.

Comentários

- Para otimizar a terapia, a dose de levodopa poderá ser reduzida ou o intervalo estendido.
- Usar com cautela em casos de feocromocitoma, síndrome neuroléptica maligna e/ou rabdomiólise; também no uso concomitante com IMAOs.

Tolcapona

Nome comercial. Tasmar®.
Apresentação. Cpr de 100 mg.
Usos. Adjuvante na terapia com levodopa + carbidopa/benserazida em pacientes com doença de Parkinson e com flutuações motoras.
Contraindicações. Feocromocitoma, síndrome neuroléptica maligna e/ou rabdomiólise, uso concomitante com IMAOs, discinesias graves, disfunção hepática.
Posologia. 100 mg, 3x/dia, sendo a dose máxima recomendada de 600 mg/dia.

Modo de administração. VO, com ou sem alimentos.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção*: é rápida a partir do TGI.
- *Pico plasmático:* 2 h.
- *Biodisponibilidade*: 65%. Sofre metabolismo de primeira passagem.
- *Biotransformação*: glicuronidação a metabólitos inativos.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: > 99%.
- *Meia-vida*: 2-3 h.
- *Eliminação*: urina (60% como metabólitos) e fezes (40%).

Ajuste para função hepática e renal. É contraindicada na IH. Na IR, não é necessário ajuste na doença leve a moderada; sem informações na doença renal grave; entretanto, na hemodiálise, um intervalo maior entre as doses deve ser considerado.

Efeitos adversos. Devido à maior biodisponibilidade da levodopa, os pacientes podem apresentar discinesias, náusea, alucinações, insônia, anorexia e diarreia. Foram relatados casos de lesão hepática fatal. Dor abdominal, perda de apetite, diarreia, alucinações, cefaleia, náusea, hipotensão ortostática, tontura, fadiga, ansiedade, sonolência, púrpura, constipação, vômito, dispepsia, flatulência, alteração da coloração da urina.

Interações. Efeitos cardíacos aumentam com o uso de isoproterenol, epinefrina, dopamina, dobutamina e metildopa. Cautela com a associação com probenecida, colestiramina, eritromicina, cloranfenicol, rifampicina e ampicilina. O uso concomitante com IMAOs pode aumentar os efeitos adversos cardiovasculares. Evitar o consumo de álcool.

Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação. A secreção no leite materno é desconhecida, não recomendada na lactação.

Comentários

- Devido à toxicidade hepática, é recomendável a dosagem basal de transaminases, semanalmente no início do tratamento e, após, mensalmente.

REFERÊNCIAS

Brunton LL, Lazo JS, Parker KL. Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 11th ed. New York: McGraw-Hill; 2006.

Clarke CE. Parkinson's disease. BMJ. 2007;335(7617):441-5.

Cordioli AV, editor. Psicofármacos: consulta rápida. 3. ed. Porto Alegre: Artmed; 2005.

Giroux ML. Parkinson disease: managing a complex, progressive disease at all stages. Clev Clin J Med. 2007;74(5):313-28.

Lacy CF, Armstrong LL, Goldman MP, Lance LL. Drug information handbook international. 17th ed. Ohio: Lexi-Comp.; 2008-2009.

Muzino Y. Where do we stand in the treatment of Parlinson's disease? J Neurol. 2007;254(5):13-8.

Nutt JG, Wooten F. Diagnosis and initial management of Parkinson's disease. N Engl J Med. 2005;353(10):1021-7.

Schestatsky P, Rieder CR. Doença de Parkinson. In: Duncan BB, Schmidt MI, Giugliani ER, ed. Medicina ambulatorial: condutas de atenção primária baseadas em evidências. 3. ed. Porto Alegre: Artmed; 2004. p. 826-36.

Sweetman SC. Martindale. Guía completa de consulta fármaco-terapéutica. 2. ed. Barcelona: Pharma; 2006.

The Parkinson study group. Levodopa and the progression of Parkinson's disease. N Engl J Med. 2004;351(24):2498-508.

43 FÁRMACOS UTILIZADOS NA DOENÇA DE ALZHEIMER

Márcia L. F. Chaves
Claudia Godinho

A doença de Alzheimer é a causa mais comum de demência, encontrada em aproximadamente 50% das necropsias de pacientes com demência. A prevalência dessa doença é de aproximadamente 1-2% aos 65 anos de idade, mas duplica a cada 5 anos até pelo menos os 90 anos de idade. Os fatores de risco bem estabelecidos para a doença de Alzheimer são idade e história familiar.

Clinicamente, é observado um declínio lento e progressivo de múltiplas funções, incluindo cognição e habilidade para desempenhar atividades da vida diária. Alterações comportamentais são comuns e variam em gravidade desde questionamentos repetitivos até a violência física. A duração média da doença é de 10 anos, durante os quais as pessoas afetadas progridem de perda de memória discreta para necessidade de supervisão nas 24 horas do dia e total dependência e óbito (Fig. 43.1).

A etiologia da doença de Alzheimer permanece indefinida. É sabido que o fragmento de 42 aminoácidos da proteína precursora β-amiloide é importante para a patogênese das placas senis, e que a maioria das formas familiais da doença de Alzheimer (incluindo a demência da síndrome de Down) é as-

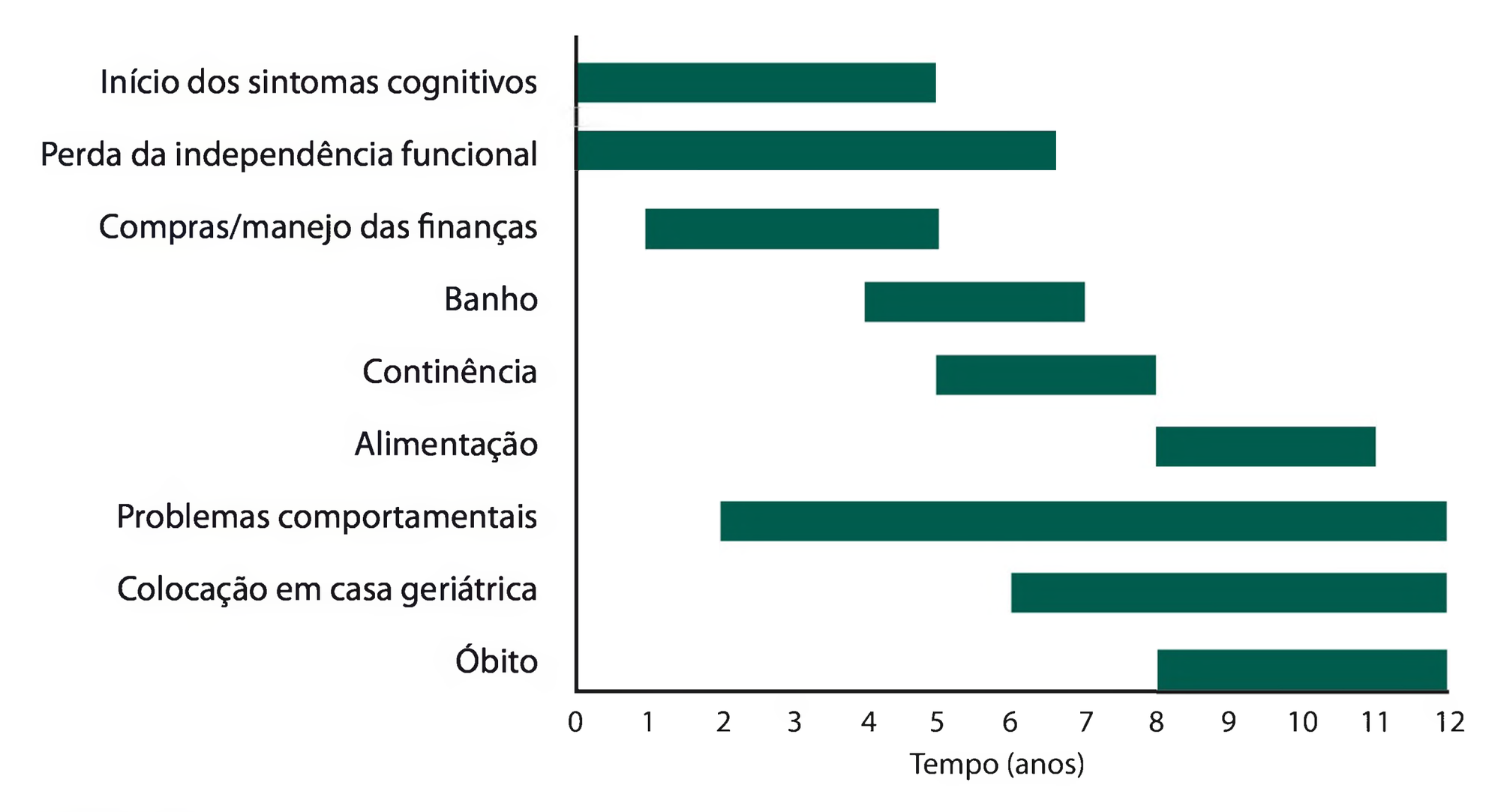


FIGURA 43.1
Ocorrência típica das manifestações da doença de Alzheimer.

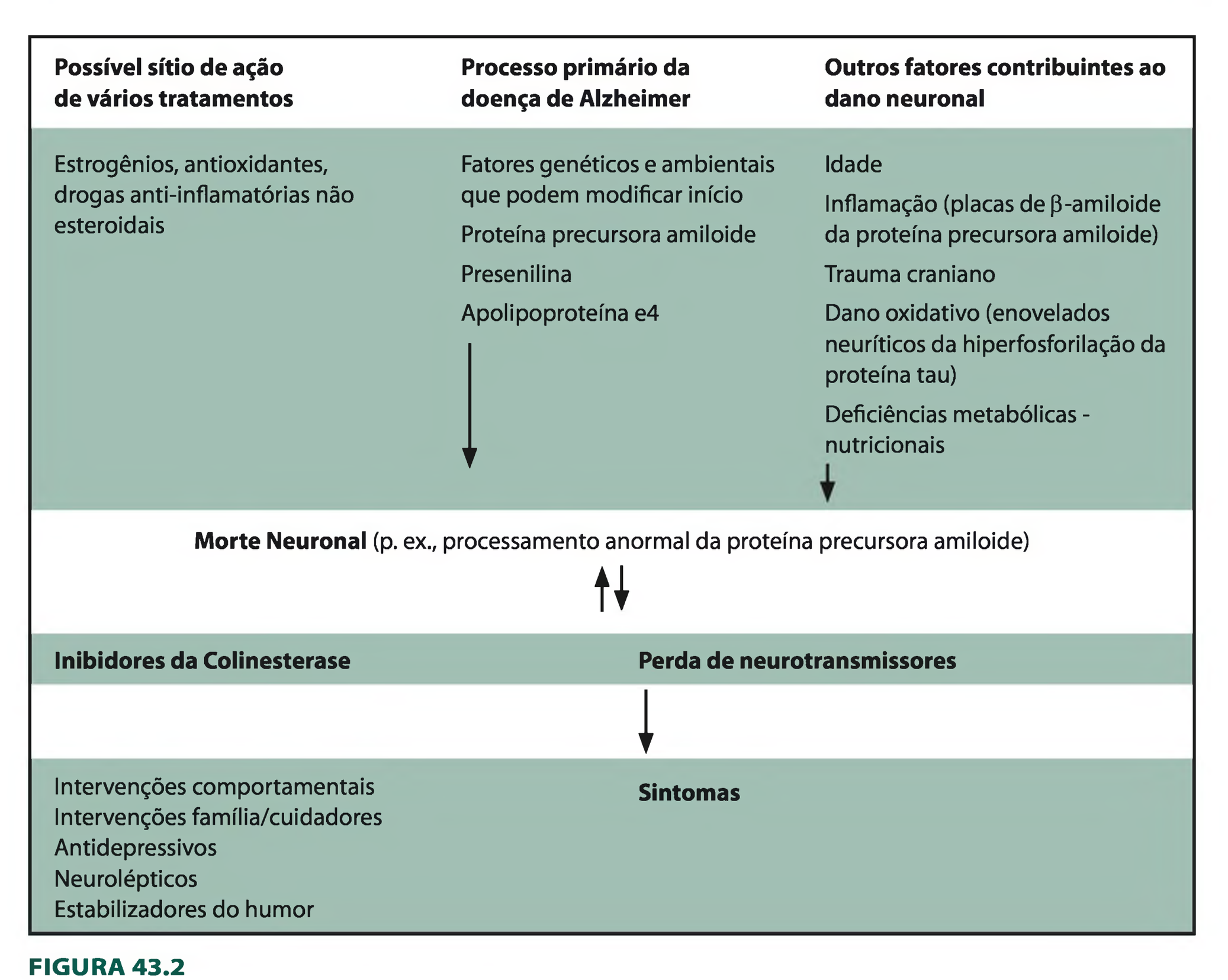


FIGURA 43.2
Possíveis mecanismos patogênicos da doença de Alzheimer.

sociada à superprodução dessa proteína. A Figura 43.2 apresenta um resumo da compreensão atual dos mecanismos da doença de Alzheimer e do local de ação das terapias utilizadas.

INIBIDORES DA COLINESTERASE

Desde a introdução do primeiro inibidor da acetilcolinesterase, a maioria dos médicos e provavelmente a maioria dos pacientes consideram as drogas colinérgicas, como a donepezila, a galantamina e a rivastigmina, como a primeira linha farmacoterápica para a doença de Alzheimer. Esses fármacos estão todos aprovados para uso na doença de Alzheimer de leve a moderada.

O racional para o uso de drogas colinérgicas para pacientes com doença de Alzheimer recai no aumento da secreção ou do prolongamento da meia-vida da acetilcolina na fenda sináptica em áreas relevantes do cérebro.

É sabido, há muitos anos, que a degeneração das vias colinérgicas cerebrais desencadeia algumas das manifestações da doença de Alzheimer avan-

çada e, em particular, contribui para os déficits característicos na cognição. Diversas abordagens colinérgicas, como agonistas muscarínicos e nicotínicos e compostos para aumentar a liberação da acetilcolina, foram experimentadas como tratamento na doença de Alzheimer, mas sem efeitos clínicos úteis. Alguns compostos foram muito efêmeros em seus efeitos farmacológicos. Os inibidores da colinesterase, que retardam a degradação da acetilcolina naturalmente secretada, ofereceram um avanço mais significativo. Mas, para ser útil, tal droga deve cruzar a barreira hematencefálica e, para minimizar os efeitos adversos, deve inibir a degradação da acetilcolina, principalmente no sistema nervoso central (SNC) em vez de em outros tecidos.

O primeiro dos inibidores a ser comercializado para o tratamento da doença de Alzheimer foi a tacrina, que tem alta incidência de efeitos adversos potencialmente sérios e já foi superada por drogas novas. As medicações presentes no mercado são a donepezila, a rivastigmina e a galantamina. Essas drogas têm propriedades farmacológicas levemente diferentes (Tab. 43.1), mas todas agem inibindo a degradação da molécula de acetilcolina, o neurotransmissor classicamente associado à função de memória, pelo bloqueio da enzima acetilcolinesterase. A donepezila tem meia-vida mais longa, podendo ser usada uma vez ao dia. O maior efeito comprovado dessas medicações é o de modificar as manifestações da doença de Alzheimer. Revisões da Cochrane Collaboration de cada um dos inibidores da colinesterase já foram completadas e publicadas. Nessas revisões, todas as evidências disponíveis, publicadas e não publicadas, relatando os estudos dos inibidores foram identificadas, avaliadas e descritas. As revisões chegam a conclusões similares: em certas doses testadas, principalmente nas mais altas, os inibidores da colinesterase mostram maior eficácia sobre a função cognitiva, as atividades da vida diária, o comportamento e o estado clínico global quando comparados ao placebo, e houve mais efeitos adversos, como náusea, anorexia, vômitos, cefaleia e dor abdominal, associados ao inibidor da colinesterase do que ao placebo. Um período de escalonamento de dose de aproximadamente 3 meses é necessário para desenvolver tolerância e minimizar os efeitos adversos.

TABELA 43.1
Resumo dos parâmetros farmacocinéticos dos inibidores da colinesterase

Droga	Biodisponibilidade (%)	Tmáx (h)	Ligação a proteínas (%)	Eliminação meia-vida (h)	Metabolismo hepático	Linear/Não linear
Tacrina	17-37	0,5-3,0	75	1,3-7,0	CYP1A2, CYP 2D6	Não linear
Donepezila	100	3-5	96	60-90	CYP2D6, CYP3A4	Linear
Rivastigmina	40	0,8-1,7	40	2	Não hepático	Linear
Galantamina	85-100	0,5-1,5	18	5-7	CYP2D6, CYP3A4	Linear

CYP, citocromo P450; Tmáx, tempo para concentração sérica máxima.

RESPONDEDORES OU NÃO RESPONDEDORES?

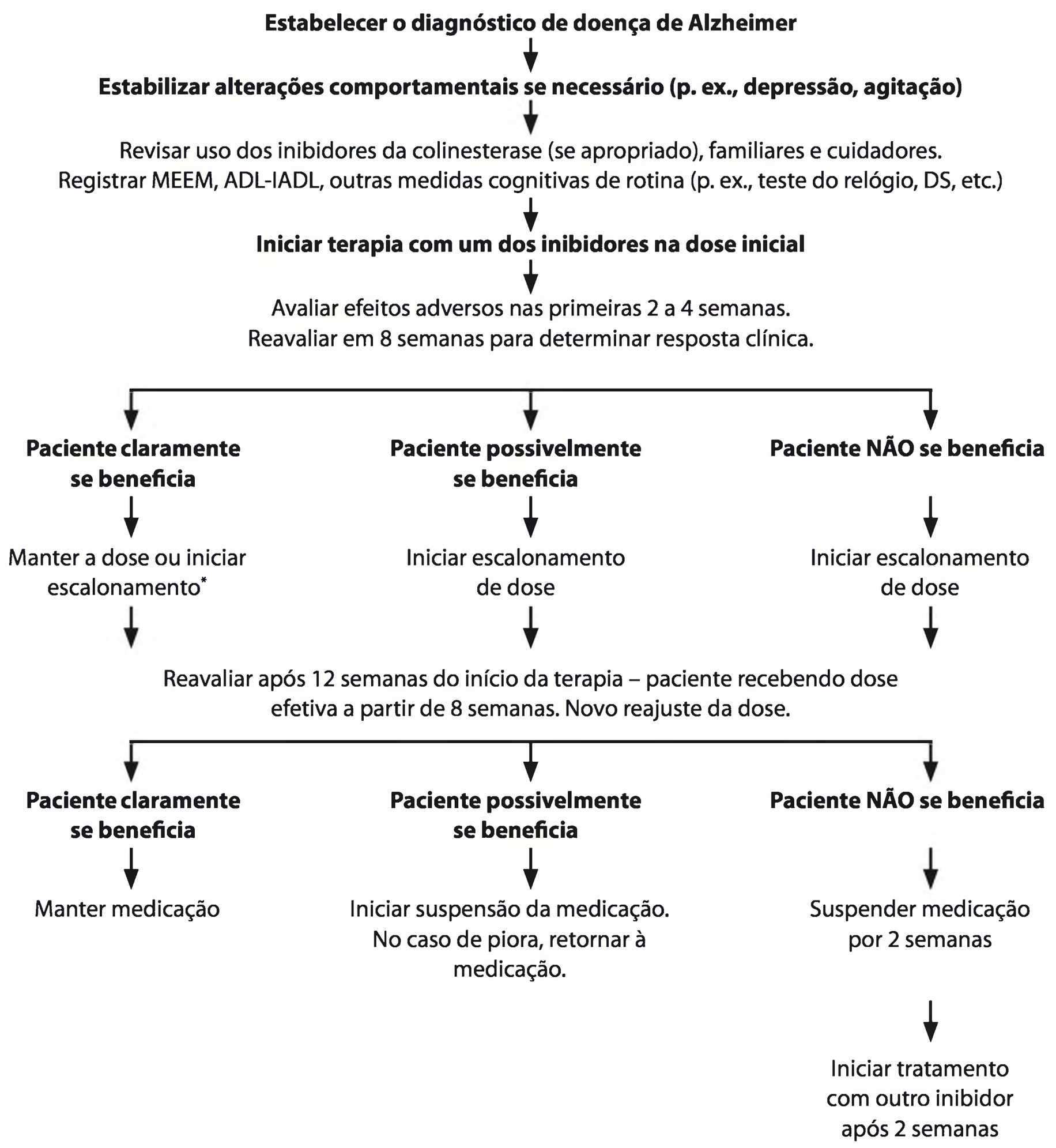
A eficiência de uma droga pode ser melhorada ao se definir o alvo apropriado, ou seja, prescrevendo-a apenas para aqueles pacientes que mostram benefício e pelo tempo em que o benefício é demonstrado. Uma proporção importante de pacientes alocados nos ensaios clínicos não mostrou melhora com as medicações, mas não há indicadores confiáveis disponíveis para identificar quais os pacientes com doença de Alzheimer são prováveis de se beneficiar. Alguns critérios de prescrição, incluindo aqueles do NICE, do Reino Unido (2001), recomendam monitoramento clínico objetivo de cada paciente. Um diagnóstico clínico formal e uma avaliação usando escalas validadas devem ser empregados, e a prescrição não deveria ser continuada nos casos de falta de benefício (Fig. 43.3).

A definição de ausência de benefício ainda é controversa. A que intervalo o paciente deve ser avaliado? Devido à progressão da doença de Alzheimer, um paciente cuja função cognitiva não mostra mudança ao longo do período de avaliação deve ser classificado como respondedor ou como não respondedor? A prática clínica irá sem dúvida evoluir, mas, no momento, um ensaio de 3 meses, como autorizado pelo NICE no Reino Unido (2001), ou pelo Food and Drug Administration (FDA) nos EUA, ou pela CONEP no Brasil, é geralmente aceito como apropriado. Estabilização ou melhora no escore da ADAS-Cog, MEEM, uma forma de medida de impressão global e desempenho de ADL nesse período, deveria indicar resposta, e deterioração indicaria não resposta.

Questões éticas podem ser levantadas. Critérios de organizações, como o NICE, têm por objetivo primário controlar os custos das drogas, com base na relação custo-efetividade global, e não devem ser aludidos na tentativa de evitar o cuidado ótimo ou humanitário de pacientes individuais. A mudança nos escores ao longo do período de observação necessita ser interpretada à luz das condições de tendência que podem ser esperadas da história natural de um transtorno progressivo como a doença de Alzheimer. Nos ensaios clínicos, isso representa, em média, uma variação de 2 pontos por ano no MEEM e 4,5 pontos por ano na escala ADAS-Cog para os grupos placebo. Em outros grupos de pacientes, quedas mais rápidas são observadas. Há também uma variação intrassujeito a ser considerada. Durante um período tão curto quanto 1 mês de uso da medicação, pacientes que usaram placebo mostraram variação de 5 pontos no MEEM e de 10 pontos na ADAS-Cog. Isso reflete, em parte, uma flutuação na condição do paciente e, em parte, um erro de medida. Ainda não se sabe se a extrapolação desses dados para a população geral de pacientes com doença de Alzheimer torna-se justificável. A tomada de decisão para casos individuais com base em escores médios é ainda mais questionável.

POR QUANTO TEMPO SE DEVE MANTER O TRATAMENTO?

A decisão mais difícil é a de quando interromper o tratamento. Se um problema como o início de agitação começa após o paciente ter sido tratado por algum tempo em uma dose estável e suspeita-se de que isso se trata de um



MEEM, Miniexame do Estado Mental; ADL, Escala de Atividade de Vida Diária; IADL, Escala de Atividade de Vida Diária Instrumental; DS, Teste de Span (extensão) de Dígitos.
* Manter dose no caso da donepezila (5 m g/dia); início de escalonamento no caso da rivastigmina, que pode ter sido iniciado em dose tão baixa quanto 1,5 ou 3 mg/dia para atingir 9 ou 12 mg/dia; e galantamina (4 mg, 2x/dia, inicialmente, para passar, em 8 semanas, para 16 mg/dia).

FIGURA 43.3
Diretrizes práticas para o uso dos inibidores da colinesterase nos pacientes com doença de Alzheimer.

evento adverso tardio do tratamento, a decisão é relativamente simples. Em muitas circunstâncias, no entanto, haverá apenas uma suspeita de que o efeito do tratamento estaria se dissipando, seja com base na impressão global, seja em uma escala de deterioração, caso esteja sendo utilizada. Nessas situações, já foi sugerido que um regime de "férias da medicação" possa ser empregado, ou seja, a suspensão temporária do tratamento (por um curto período) com

reavaliação após a nova introdução. A interrupção é melhor realizada, provavelmente, pela redução gradual da dose caso exista variabilidade para isso, embora a meia-vida longa da donepezila possa dispensar essa necessidade. Não é clinicamente justificável, embora já tenha sido sugerido (NICE, 2001) que se especifique um ponto em uma escala, como o MEEM, abaixo do qual a droga é interrompida automaticamente. Tal escore deve lembrar ao clínico de que está na hora de realizar uma avaliação cuidadosa da situação quando tal estágio é atingido. É importante, nesse momento, verificar que estágio o paciente atingiu e redefinir as indicações das medicações disponíveis, o benefício apresentado pelo paciente com a medicação em uso, as expectativas dos familiares e cuidadores e, por fim, a própria experiência e as crenças do médico. A tomada de decisão deve estar baseada em todas essas variáveis (Fig. 43.3).

Donepezila

Nome comercial. Eranz®.
Apresentações. Cpr revestidos de 5 e 10 mg.
Uso. Demência leve a moderada na doença de Alzheimer.
Contraindicação. Hipersensibilidade aos componentes da fórmula.
Posologia. Iniciar com 5 mg/dia. A dose pode ser aumentada para 10 mg/dia após 4-6 semanas.
Modo de administração. VO. Administrar ao deitar. Os comprimidos podem ser ingeridos com ou sem alimentos.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção:* é lenta, mas adequada a partir do trato gastrintestinal (TGI).
- *Pico plasmático:* 3-4 h.
- *Biodisponibilidade:* 100%.
- *Biotransformação:* metabolismo hepático, formando metabólitos (dois ativos).
- *Ligação a proteínas plasmáticas:* 96%, especialmente à albumina.
- *Meia-vida:* 50-70 h; 100 h em idosos.
- *Eliminação:* urina (57%, sendo que 17% é excretado na forma inalterada) e fezes (15%).

Ajuste para função hepática e renal. Não é necessário ajuste nessas condições clínicas.

Efeitos adversos. Os mais comuns são insônia, náusea, vômito, diarreia, anorexia, dispepsia, cãibras musculares, fadiga. Menos comumente, podem ocorrer: cefaleia, sonolência, tontura, depressão, perda de peso, sonhos anormais, aumento da frequência urinária, síncope, bradicardia, artrite, equimoses.
Interações. Foi observado um efeito sinérgico quando inibidores da colinesterase, agentes bloqueadores neuromusculares semelhantes ou agonistas colinérgicos (como o betanecol) são administrados concomitantemente (como a succinilcolina). A donepezila reduz a eliminação de outras drogas, elevando seus níveis séricos e aumentando a probabilidade de eventos adversos. Como a donepezila é metabolizada (eliminada) por enzimas hepáticas, a taxa do metabolismo pode ser aumentada por medicações que elevam as quantidades dessas enzimas, como a carbamazepina, a dexametasona, o fenobarbital, a fenitoína e a rifampicina. Ao aumentar sua eliminação, essas drogas podem reduzir os efeitos da donepezila. O cetoconazol mostrou bloquear as enzimas hepáticas que metabolizam a donepezila; dessa forma, o uso concomitante de ambas as drogas pode resultar no aumento das concentrações da donepezila e, possivelmente, levar à maior ocorrência de efeitos adversos. A quinidina também demonstrou inibir as enzimas que metaboli-

zam a donepezila e podem piorar o perfil de efeitos adversos dessa medicação.

Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação. A secreção no leite materno é desconhecida, não recomendada na lactação.

Comentários

- Usar com cautela em indivíduos com anormalidades supraventriculares da condução cardíaca ou naqueles em uso de drogas que reduzem significativamente a frequência cardíaca; também naqueles com história de convulsões, em risco de úlcera e com história de asma ou doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC).

Galantamina

Nomes comerciais. Reminyl®, Reminyl ER®.

Apresentações. Cpr revestidos de 8, 16 ou 24 mg.

Uso. Demência por doença de Alzheimer de intensidade leve a moderada.

Contraindicações. Disfunção hepática ou renal graves.

Posologia. Iniciar com 4 mg, 2x/dia, durante 4 semanas. Dose de manutenção de 16 mg/dia, por, no mínimo, 12 meses. Dose máxima de 24 mg/dia, divididos em duas doses.

Modo de administração. VO. Ingerir os comprimidos com as refeições da manhã e da noite.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Pico plasmático:* 1 h. Os alimentos retardam a velocidade de sua absorção.
- *Biodisponibilidade:* ~90%.
- *Biotransformação:* metabolismo hepático.
- *Ligação a proteínas plasmáticas:* 18%.
- *Meia-vida:* 7 h.
- *Eliminação:* principalmente na urina.

Ajuste para função hepática e renal. Insuficiência hepática (IH) ou insuficiência renal (IR) moderada: dose máxima de 8 mg, 2x/dia. IH ou IR grave: uso não recomendado.

Efeitos adversos. Os mais comuns incluem náusea, vômito, diarreia, anorexia, perda de peso, dor abdominal, dispepsia, flatulência, tontura, cefaleia, depressão, fadiga, insônia, sonolência. Menos comuns são infecção do trato urinário, hematúria, incontinência, anemia, tremor, rinite, aumento da fosfatase alcalina.

Interações. A succinilcolina aumenta o bloqueio neuromuscular. Agentes colinérgicos podem apresentar efeitos sinérgicos. Inibidores centrais da acetilcolinesterase podem aumentar o risco de sintomas piramidais relacionados aos antipsicóticos.

Gestação e lactação. Categoria de risco B na gestação. A secreção no leite materno é desconhecida, não recomendada na lactação.

Comentários

- É um inibidor central da acetilcolinesterase.
- Usar com cautela em pacientes com atraso da condução cardíaca ou em uso de drogas que atrasam a condução no nodo sinoatrial ou atrioventricular (AV), com história de úlcera péptica, convulsão, doenças respiratórias graves e obstrução urinária.

Rivastigmina

Nomes comerciais. Exelon®, Exelon Patch®, Prometax®.

Apresentações. Cps de 1,5, 3, 4,5 e 6 mg; solução oral de 50 ou 120 mL com 2 mg/mL; sistema *patch* com 18 mg por unidade.

Uso. Demência por doença de Alzheimer de intensidade leve a moderada.

Contraindicação. Hipersensibilidade aos componentes da fórmula.

Posologia. Iniciar com 1,5 mg, 2x/dia; se essa dose for bem tolerada, pode ser aumentada para 3 mg, 2x/dia, após 2 sema-

nas. Aumentos subsequentes para 4,5 e, então, para 6 mg, 2x/dia também devem ser feitos de acordo com a tolerabilidade e após um intervalo de 2 semanas. Dose máxima de 6 mg, 2x/dia.

Modo de administração. VO. Administrar com as refeições, em duas tomadas.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Pico plasmático:* 1 h. Os alimentos retardam a velocidade de sua absorção.
- *Biotransformação:* metabolismo hepático.
- *Ligação a proteínas plasmáticas:* 40%.
- *Meia-vida:* 1,5 h.
- *Eliminação:* principalmente na urina (97%, na forma de metabólitos) e fezes (1%).

Ajuste para função hepática e renal. Não é necessário realizar ajuste na IH ou na IR, mas utilizar com cautela na IH (nas menores doses possíveis).

Efeitos adversos. Os efeitos mais comuns são tontura, cefaleia, náusea, vômito, diarreia, anorexia, fadiga, insônia, confusão e dor abdominal. Menos comumente, podem ocorrer depressão, ansiedade, sonolência, alucinações, síncope, hipertensão, dispepsia, constipação, flatulência, perda de peso, infecção do trato urinário, fraqueza, tremor, angina, úlcera gástrica ou duodenal, erupções cutâneas.

Interações. Agentes anticolinérgicos podem reduzir os seus efeitos. Outras interações significativas não foram observadas.

Gestação e lactação. Categoria de risco B na gestação. A secreção no leite materno é desconhecida; usar, portanto, com cautela na lactação.

Comentários

- É um agente inibidor central da acetilcolinesterase.
- Usar com precaução em pacientes com úlcera péptica, história de convulsão, alterações da condução cardíaca e história de asma.

ANTAGONISTAS DOS RECEPTORES NMDA

O único representante desse grupo, a memantina, modula o sistema glutamatérgico bloqueando o receptor do tipo NMDA (N-metil-D-aspartato) do glutamato. L-Glutamato é o principal neurotransmissor excitatório no SNC, implicado na transmissão neural dos processos de aprendizado e da memória e na plasticidade neuronal. Há evidências de que o aumento da ação excitatória desse aminoácido tem um papel na patogênese do dano devido a acidente vascular encefálico (AVE) isquêmico e, possivelmente, na doença de Alzheimer. No entanto, a atividade fisiológica do glutamato é necessária para a atividade cerebral normal e não pode ser abolida completamente. A baixa afinidade dos antagonistas do receptor NMDA, como a memantina, poderia prevenir a neurotoxicidade de aminoácidos excitatórios sem interferir nas ações fisiológicas do glutamato, que são necessárias para as funções de aprendizado e memória.

A memantina foi primeiramente sintetizada como um agente redutor de níveis elevados da glicemia, mas não se mostrou efetiva. Posteriormente a droga foi testada em modelos animais de cognição, observando-se reversão dos déficits de aprendizado e da plasticidade neuronal. Nos últimos 10 anos, a droga foi testada em ensaios clínicos envolvendo pacientes com doença de Alzheimer, com demência vascular e demência mista em diferentes estágios. Em todos os estudos, a incidência e a gravidade relatada dos efeitos adversos foram baixas. Uma revisão sistemática incluiu sete ensaios clínicos envolvendo diferentes tipos de demência. Apenas um estudo foi restrito a pacientes com doença de Alzheimer diagnosticada pelos critérios NINCDS-ADRDA. Três estudos incluíram pacientes com doença de Alzheimer e com demência vascular em várias proporções, com o escore de Hachinski, para diferenciar entre as duas condições. De forma geral, os revisores concluíram que, em doses diárias de 20-

30 mg, a memantina foi associada a uma pequena melhora na função cognitiva por pelo menos 28 semanas nos pacientes com doença de Alzheimer leve a moderada, com demência vascular ou demência mista. Em doses mais elevadas, houve um efeito benéfico mais precoce sobre o humor e o comportamento. Uma melhora significativa na avaliação global em três ensaios sugeriu que a melhora funcional foi grande o suficiente para ter relevância clínica. A incidência global de eventos adversos e perdas dos estudos não diferiram entre os grupos tratados e placebo, mas, nos três ensaios, a incidência de impaciência e agitação foi maior no grupo memantina do que no grupo placebo. Os dados não foram suficientes para permitir análise dos resultados para pacientes com doença de Alzheimer apenas. Nesse momento, não seria eticamente aceitável conduzir ensaios controlados com placebo para doença de Alzheimer, e comparações diretas da memantina com os inibidores da colinesterase são absolutamente necessárias.

O estudo de Tariot e colaboradores (2004) relatou desfechos significativamente melhores da combinação de doses estáveis de donepezila e memantina (20 mg) em relação ao placebo nas medidas cognitivas, atividades de vida diária, desfechos globais e comportamento.

Memantina

Nomes comerciais. Alois®, Ebix®.
Apresentação. Cpr de 10 mg.
Uso. Demência por doença de Alzheimer de intensidade moderada a grave.
Contraindicação. Hipersensibilidade aos componentes da fórmula.
Posologia. Iniciar com 5 mg/dia na primeira semana (metade de um cpr pela manhã); 10 mg/dia na segunda semana (metade de um cpr pela manhã e à noite); 15 mg/dia na terceira semana (um cpr pela manhã e metade à noite). A partir da quarta semana, dose de manutenção de 20 mg/dia (um cpr pela manhã e outro à noite).
Modo de administração. VO. Pode ser administrado com ou sem alimentos.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Pico plasmático*: 3-7 h.
- *Biodisponibilidade:* 100%.
- *Biotransformação:* metabolismo hepático, formando metabólitos inativos.
- *Ligação a proteínas plasmáticas:* 45%.
- *Meia-vida:* 60-80 h.
- *Eliminação:* na urina (57-82% na forma inalterada) e nas fezes (10-25%).

Ajuste para função hepática e renal. Não é necessário ajuste na IH, mas o paciente deve ser adequadamente monitorado. Na IR moderada (DCE 40-60 mL/min): 5 mg, 2x/dia. Não é recomendado o seu uso na IR grave.
Efeitos adversos. Os mais comuns são tontura, confusão, cefaleia, alucinações, sonolência, fadiga, constipação.
Interações. Não foram descritas interações significativas com outras medicações. O pH alcalino da urina pode reduzir a sua eliminação.
Gestação e lactação. Categoria de risco B na gestação. A secreção no leite materno é desconhecida; usar com cautela na lactação.

Comentários

- Usar com cautela em pacientes com história de epilepsia.

REFERÊNCIAS

Agency for Health Care Policy and Research. Recognition and initial assessment of Alzheimer's disease and related dementias. Clinical practice guideline no. 19. Rockville, Md.: Dept. of Health and Human Services, Public Health Services; 1996. AHCPR publication no. 97-0702.

American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 3rd ed. Washington, DC: Author, 1987.

Apolipoprotein E genotyping in Alzheimer's disease. National Institute on Aging/Alzheimer's Association Working Group. Lancet. 1996;347(9008):1091-5.

Birks J, Grimley Evans J, Iakovidou V, Tsolaki M. Rivastigmine for Alzheimer's disease. Cochrane Database Syst Rev. 2000;(4):CD001191.

Birks J, Harvey RJ. Donepezil for dementia due to Alzheimer's disease. Cochrane Database Syst Rev. 2006;(1):CD001190.

Cacabelos R, Takeda M, Winblad B. The glutamatergic system and neurodegeneration in dementia: preventive strategies in Alzheimer's disease. Int J Ger Psychiatry. 1999;14(1):3-47.

Evans JG, Wilcock G, Birks J. Evidence-based pharmacotherapy of Alzheimer's disease. Int J Neuropsychopharmacol. 2004;7(3):351-69.

Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. 'Mini-Mental State' : a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. J Psychiatric Res. 1975;12(3):189-98.

Lacy CF, Armstrong LL, Goldman MP, Lance LL. Drug information handbook international. 17th ed. Ohio: Lexi-Comp.; 2008-2009.

Lovestone S, Graham N, Howard R. Guidelines on drug treatments for Alzheimer's disease. Lancet. 1997;350(9073):232-3.

Loy C, Schneider L. Galantamine for Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. Cochrane Database Syst Rev. 2006;(1):CD001747.

McKhann G, Dracman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: Report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's disease. Neurology. 1984;34(7):939-44.

McShane R, Areosa Sastre A, Minakaran N. Memantine for dementia. Cochrane Database Syst Rev. 2006;(2):CD003154.

NICE. Guidance on the use of donepezil rivastigmine and galantamine for the treatment of Alzheimer's disease [Internet]. London: National Institute for Clinical Excellence; 2001 [capturado 2009 Dez 11]. Disponível em: http://wwwniceorguk/pdf/ALZHEIMER_full_guidancepdf.

Qizilbash N, Whitehead A, Higgins J, Wilcock G, Schneider L, Farlow M. Cholinesterase inhibition for Alzheimer's disease: a meta-analysis of the tacrine trials Dementia Trialists' Collaboration. JAMA. 1998;280(20):1777-82.

Rosen WG, Mohs RC, Davis KL. A new rating scale for Alzheimer's disease. Am J Psychiatry. 1984;141(11):356-64.

Sackett DL. Evidence-based Medicine. Spine. 1998;23(10):1085-86.

Selkoe DJ. Alzheimer's disease: genotypes, phenotypes, and treatments. Science. 1997;275(5300):630-1.

Simon T, Becquemont L, Mary-Krause M, de Waziers I, Beaune P, Funck-Brentano C, et al. Combined glutathione-S-transferase M1 and T1 genetic polymorphism and tacrine hepatotoxicity. Clin Pharmacol Ther. 2000;67(4):432-7.

Sucher NJ, Awobuluyi M, Choi YB, Lipton SA. NMDA receptors: from genes to channels. Trends Pharmacol Sci. 1996;17(10):348-55.

Tariot PN, Farlow MR, Grossberg GT, Graham SM, McDonald S, Gergel I, et al. Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil: a randomized controlled trial. JAMA. 2004 Jan 21;291(3):317-24.

Whitehouse PJ. Genesis of Alzheimer's disease. Neurology. 1997;48(5 Suppl 7):S2-7.

44 FÁRMACOS UTILIZADOS NA DOR NEUROPÁTICA

Pedro Schestatsky

A dor é definida como uma experiência emocional desagradável relacionada a um dano tecidual real ou potencial, sendo dividida nos tipos *nociceptiva* e *neuropática*. A dor nociceptiva ocorre por ativação fisiológica de receptores ou da via dolorosa e está relacionada à lesão de tecidos ósseos, musculares ou ligamentares. Já a dor neuropática é definida como dor iniciada por lesão ou disfunção do sistema nervoso, sendo melhor compreendida como resultado da ativação anormal da via nociceptiva (fibras de pequeno calibre e trato espinotalâmico). Clinicamente, a dor neuropática caracteriza-se pela queimação, como se fossem descargas elétricas sob a camada mais superficial da pele. Alguns pacientes podem apresentar o fenômeno de alodinia (dor ao tato que normalmente não causaria dor), hiperalgesia (limiar diminuído para estímulos sabidamente dolorosos) ou mesmo alterações vasomotoras por envolvimento das fibras finas autonômicas.

A dor neuropática costuma responder parcialmente aos analgésicos comuns, sendo os fármacos antidepressivos tricíclicos e antiepilépticos os principais representantes no tratamento desse tipo de dor, seja de origem periférica ou central. A Figura 44.1 propõe uma abordagem racional de fármacos para a dor neuropática periférica, que pode ser extrapolada para a dor do tipo central.

LISTA DE FÁRMACOS EFICAZES NO ALÍVIO DA DOR NEUROPÁTICA

1. **Antidepressivos:**
   Inibidores da recaptação da serotonina
   - Bupropiona (ver Cap. 50)
   - Duloxetina
   - Venlafaxina (ver Cap. 50)

   Tricíclicos
   - Amitriptilina (ver Cap. 50)
   - Desipramina (ver Cap. 50)
   - Nortriptilina (ver Cap. 50)

2. **Antiepilépticos:**
   - Carbamazepina (ver Cap. 40)
   - Gabapentina
   - Lamotrigina (ver Cap. 40)
   - Oxcarbazepina (ver Cap. 40)

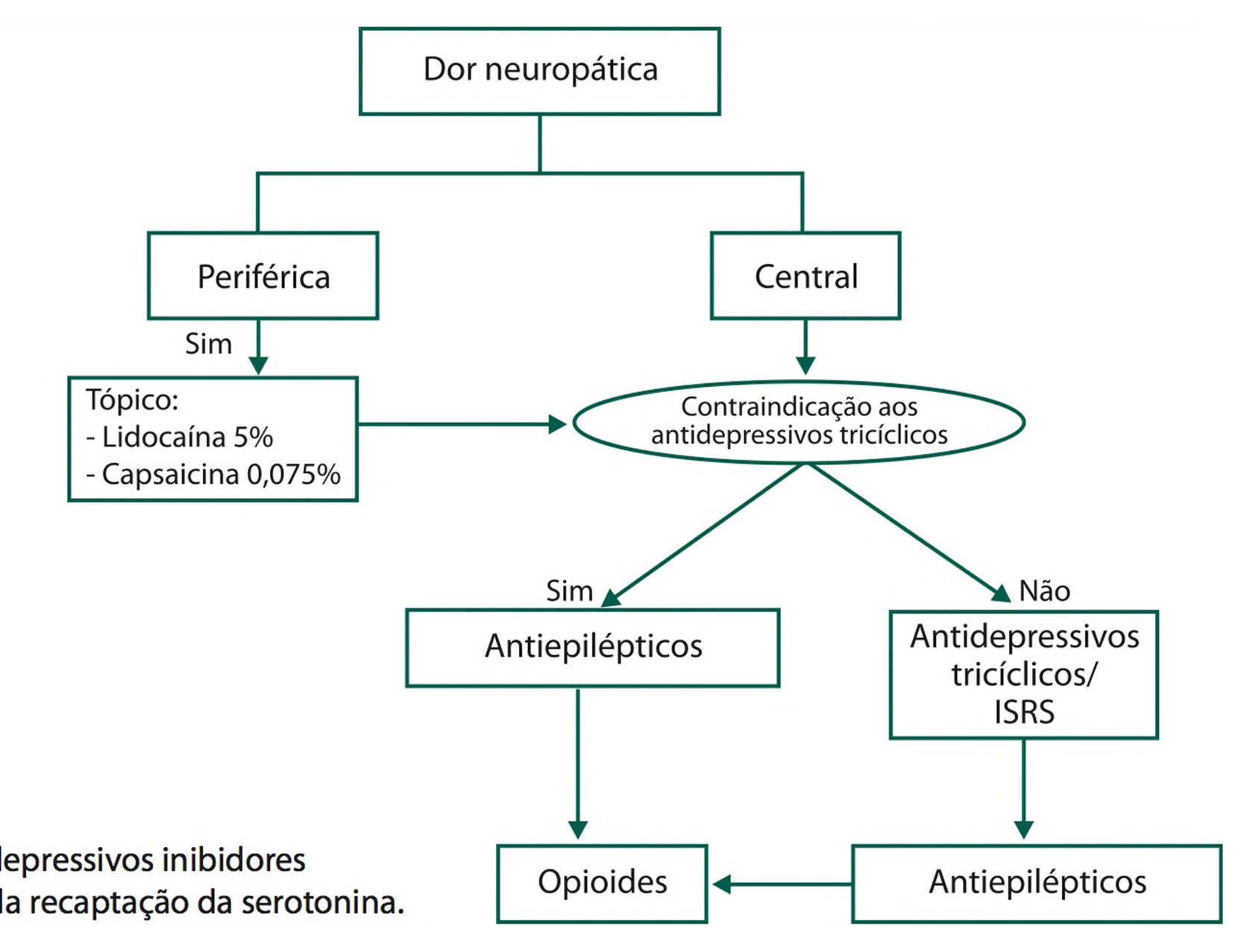
Pregabalina
Topiramato (ver Cap. 40)
Valproato de sódio (ver Cap. 40)

3. Agonistas opioides:
Metadona (ver Cap. 52)
Morfina (ver Cap. 52)
Oxicodona
Tramadol (ver Cap. 52)

4. Analgésicos tópicos
Capsaicina 0,075%
Lidocaína 5%

Capsaicina

Nome comercial. Moment®.
Apresentações. Creme 0,025% ou 0,075%; gel 0,05%; loção 0,025%; *roll-on* 0,075%; *patch* 8%.
Usos. Alívio da dor nas diversas formas de artrites (osteoartrites), neuralgia pós-herpes-zóster, neuropatia diabética dolorosa e outras dores neurogênicas.
Contraindicações. Não utilizar naqueles com hipersensibilidade à droga ou a de-



ISRS, antidepressivos inibidores seletivos da recaptação da serotonina.

FIGURA 44.1
Algoritmo de abordagem racional de medicamentos para dor neuropática (Finnerup et al., 2005).

rivados de pimenta, nos olhos ou em tecidos irritados ou com lesões abertas.

Posologia. Aplicar uma fina camada de capsaicina na área afetada, 3-4x/dia. O creme deve ser massageado na pele até desaparecerem os resíduos do produto. Pode ocorrer uma sensação passageira de queimação no local, após a aplicação, que, em geral, desaparece após alguns dias. Lidocaína tópica pode ser aplicada durante a primeira semana de tratamento para reduzir o desconforto.

Modo de administração. Tópica.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção:* desconhecida.
- *Início de ação:* 1-2 semanas.
- *Pico de ação:* 2-4 semanas.
- *Biotransformação:* desconhecida.
- *Ligação a proteínas plasmáticas:* desconhecida.
- *Meia-vida:* desconhecida.
- *Eliminação:* desconhecida.

Ajuste para função hepática e renal. Sem necessidade.

Efeitos adversos. Sensação de calor, ardor e queimação no local da aplicação podem ocorrer, principalmente durante as primeiras horas de tratamento. Raramente a sensação de queimação local leva ao abandono do tratamento. A inalação dos resíduos de creme seco ou da loção pode provocar tosse, espirros e irritação respiratória.

Interações. Não aplicar outros medicamentos na área em tratamento.

Gestação e lactação. Não foram realizados estudos em mulheres grávidas, não sendo recomendado o seu uso durante a gestação e a lactação, embora a capsaicina não passe para a circulação sistêmica.

Comentários

- O efeito analgésico pode não ocorrer satisfatoriamente se o produto for aplicado menos do que 3 ou 4 vezes ao dia, e a sensação de calor pode persistir por até 4 semanas.
- Lavar bem as mãos após a aplicação, a não ser que esteja tratando as próprias mãos; nesse caso, lavá-las após 30 minutos.
- Caso não ocorra qualquer melhora após 7 dias de tratamento, consulte seu médico.
- A capsaicina deve ser aplicada somente externamente.
- Evite o contato do creme ou da loção com os olhos, com lentes de contato e com a pele irritada ou com lesões abertas.
- Ao ser utilizada na neuropatia pós-herpética, aplicar somente depois da ferida estar cicatrizada.
- Recomenda-se não usar capsaicina creme em crianças com menos de 12 anos de idade, a não ser por exclusiva indicação médica.

Duloxetina

Nome comercial. Cymbalta®.

Apresentações. Cps de 30 e 60 mg.

Usos. Depressão maior, dor neuropática diabética.

Contraindicações. Uso de inibidor da monoaminoxidase (IMAO), doença renal ou hepática graves, glaucoma de ângulo fechado.

Posologia. Iniciar com 60 mg, 1x/dia, e aumentar até 120 mg/dia. Redução gradual.

Modo de administração. VO, com as refeições.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção:* 6 h.
- *Início de ação:* 7 dias.
- *Pico de ação:* 14 dias.
- *Biotransformação:* hepática (oxidação do anel naftil seguida pela conjugação e posterior oxidação).

- *Ligação a proteínas plasmáticas:* 90%.
- *Meia-vida:* 12,1 h.
- *Eliminação:* urina (70%) e fezes (20%).

Ajuste para função hepática e renal. Uso não recomendado nos pacientes com tais condições.
Efeitos adversos. Muito comuns: náuseas, tontura, cefaleia, sonolência. Comuns: constipação, boca seca, vertigem, visão borrada, diarreia, vômitos, dispepsia e perda de peso.
Interações. IMAO: hipertermia, rigidez, mioclonias e instabilidade autonômica. Efeitos aditivos com outros depressores do sistema nervoso central (SNC). Não foram identificadas interações medicamentosas com outros medicamentos. Evitar o consumo de álcool pelo risco de depressão do SNC.
Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação. É secretado em pequenas quantidades no leite materno; compatível com a lactação.

Comentários

- Aumenta o risco de suicídio nos pacientes com depressão maior.

Gabapentina

Nomes comerciais. Gabamox®, Neurotin®, Progresse®.
Apresentações. Cpr de 300, 400 e 600 mg.
Usos. Crises epilépticas parciais, dor neuropática.
Contraindicações. Hipersensibilidade à gabapentina ou a outros componentes do medicamento.
Posologia. A dose inicial é de 900 mg/dia, administrada em 3 tomadas, e aumentada, se necessário, com base na resposta, até uma dose máxima de 3.600 mg/dia.
Modo de administração. VO, com ou sem as refeições.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção:* 2-3 horas.
- *Início de ação:* 7 dias.
- *Pico de ação:* 14 dias.
- Eliminada exclusivamente por excreção renal.
- *Ligação a proteínas plasmáticas:* 0%.
- *Meia-vida:* 5-7 horas.
- *Eliminação:* urina (100%).

Ajuste para função hepática e renal. As doses usadas para tratar os pacientes com função renal normal (*clearance* da creatinina > 80 mL/min) variam de 900-3.600 mg/dia. As doses utilizadas nos pacientes com IR (depuração da creatinina < 79 mL/min) variam de 150-900 mg/dia.
Efeitos adversos. Frequentemente, foram observados sonolência, tontura, fadiga, dor de cabeça, tremor, incoordenação dos movimentos musculares, indigestão gástrica, nervosismo, rinite, astenia, nistagmo (oscilação rítmica do globo ocular), diplopia (visão dupla), náusea e vômitos.
Interações. A coadministração de gabapentina e antiácidos contendo alumínio e magnésio reduz a biodisponibilidade da gabapentina em cerca de 20%. A morfina aumenta a concentração plasmática de gabapentina. Recomenda-se que a gabapentina seja administrada 2 horas após a administração de antiácidos.
Gestação e lactação. Não há estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas. Devido aos estudos de reprodução em animais nem sempre serem um indicativo da resposta em humanos, a gabapentina deve ser utilizada durante a gravidez apenas se o potencial benefício para a paciente justificar o potencial risco para o feto. A gabapentina é excretada no leite materno, e seu efeito nos lactentes ainda não é conhecido.

Comentários

- Resposta analgésica usualmente com doses superiores a 1.800 mg/dia.

Lidocaína 5%

Nomes comerciais. Lidial 5%®, Lidoderm 5%.
Apresentações. Bisnagas de 20 e 25 mg; *Patch* 5%.
Uso. Dor neuropática.
Posologia. Aplicar 1-3 *patches* na área dolorida e intacta 2-3x/dia.
Modo de administração. Tópico.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção:* desconhecido.
- *Início de ação:* rápido.
- *Pico de ação:* 11 horas.
- *Biotransformação:* hepática.
- *Ligação a proteínas plasmáticas:* 70%.
- *Meia-vida:* desconhecido.
- *Eliminação:* urina (90%).

Ajuste para função hepática e renal. Sem necessidade.
Efeitos adversos. Reações locais: eritema, queimação, alergia cutânea. Caso haja absorção sistêmica maior do que a esperada (> 5% da dose do *patch*), os seguintes efeitos podem ocorrer: convulsões, confusão mental, arritmias, náuseas, broncoespasmo.
Interações. Deve ser usada com cautela em pacientes recebendo drogas antiarrítmicas Classe I (p. ex. mexiletina), já que os efeitos tóxicos são aditivos e potencialmente sinérgicos. Quando a lidocaína tópica é usada concomitantemente com outros produtos contendo agentes anestésicos locais, a quantidade absorvida por todas as formulações deve ser considerada.
Gestação e lactação. Categoria B; deve ser utilizada durante a gravidez somente se claramente necessária. A lidocaína é excretada no leite humano e deve ser usada com cautela nas mulheres durante a lactação.

Comentários

- As mãos devem ser lavadas após o uso da lidocaína, e o contato com os olhos deve ser evitado.
- Não conservar os *patches* de lidocaína fora do envelope selado.
- Usar imediatamente após retirar do envelope selado.
- Dobrar os *patches* na parte autocolante antes de colocar no lixo, mantendo longe do alcance das crianças.
- Áreas menores de tratamento são recomendadas no paciente debilitado ou naquele com eliminação prejudicada.
- Caso ocorra área de irritação ou queimação durante a aplicação, remova o(s) *patch*(es) e não reaplique até que a irritação acabe.
- Lidocaína *patch* não é equivalente a lidocaína creme.

Oxicodona

Nome comercial. Oxicontin®.
Apresentações. Cpr de 10, 20 e 40 mg.
Usos. Dor pós-operatória, dor neuropática.
Contraindicações. Depressão respiratória, asma brônquica, hipercapnia aguda, íleo paralítico, gravidez.
Posologia. Começar com 1 cpr a cada 12 h.
Modo de administração. VO, com ou sem as refeições.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção:* Rápida.
- *Início de ação:* 10-15 minutos.
- *Pico de ação:* 1 hora.
- *Ligação a proteínas plasmáticas:* 45%.
- *Meia-vida:* 3-4,5 horas.
- *Eliminação:* urina (80%).

Ajuste para função hepática e renal. A dose deve ser reduzida na IH grave. Sem informação na IR.

Efeitos adversos. Constipação intestinal, náuseas, sonolência, vertigem, vômitos, prurido, cefaleia, boca seca, sudorese e astenia. Raramente, tolerância e dependência podem ocorrer.
Interações. Efeitos aditivos com álcool, benzodiazepínicos e outros opioides na depressão do SNC. A oxicodona pode potencializar a ação do bloqueio neuromuscular dos relaxantes musculoesqueléticos e contribuir para a depressão respiratória.
Gestação e lactação. Categoria B. Não existem estudos adequados e devidamente controlados sobre os efeitos da oxicodona em mulheres grávidas. Não é recomendado para uso em mulheres imediatamente antes ou durante o trabalho de parto, já que opioides orais podem causar depressão respiratória em recém-nascidos. Não convém amamentar enquanto a paciente estiver recebendo oxicodona, já que pode ser eliminada no leite materno.

Comentários

- Deve ser usada com cautela em pacientes com história de adição a drogas psicotrópicas.
- A redução deve ser gradual para evitar síndrome de abstinência, caracterizada por ansiedade, náusea, insônia, dores musculares, febre e sintomas gripais.

Pregabalina

Nome comercial. Lyrica®.
Apresentações. Cpr de 25, 50 e 150 mg.
Usos. Crises epilépticas parciais, dor neuropática, ansiedade.
Contraindicações. Hipersensibilidade à pregabalina ou a outros componentes do medicamento.
Posologia. A dose inicial é de 150 mg/dia, podendo-se aumentar conforme resposta e tolerabilidade; aumentar 300 mg/dia depois de um intervalo de 3-7 dias, até uma dose máxima de 600 mg/dia.
Modo de administração. VO, com ou sem as refeições.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção:* 1 hora.
- *Início de ação:* 7 dias.
- *Pico de ação:* 14 dias.
- *Ligação a proteínas plasmáticas:* 0%.
- *Meia-vida:* 6,3 horas.
- *Eliminação:* urina (100%).

Ajuste para função hepática e renal. Sem informação na IH. Na IR, ajustar conforme segue:

DCE (mL/min)	Dose total diária (mg/dia)				Doses diárias
≥ 60	150	300	450	600	2-3 doses divididas
30-60	75	150	225	300	2-3 doses divididas
15-30	25-50	75	100-150	150	1-2 doses divididas
< 15	25	25-50	50-75	75	Dose única

Efeitos adversos. Os efeitos colaterais mais frequentes são cefaleia, tonturas, sonolência e edema periférico, que são dose-dependentes. O ganho de peso que pode ocorrer não altera o controle do diabete.
Interações. Potencializa os efeitos do etanol e do lorazepam e, caso administrada com oxicodona, produz déficit cognitivo e motor.
Gestação e lactação. Não existem dados suficientes sobre a utilização da pregabalina nas mulheres grávidas. Estudos em animais têm mostrado toxicidade ao feto. É desconhecido o possível risco nos seres humanos. Assim, a pregabalina não deve ser utilizada durante a gestação, a menos que o benefício para a mãe supere o risco potencial ao feto. A pregabalina está presente no leite de ratos, não sendo recomendada a amamentação durante a lactação.

Comentários

- O mesmo mecanismo de ação da gabapentina.

REFERÊNCIAS

Attal N, Cruccu G, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS, Nurmikko T, et al. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. Eur J Neurol. 2006;13(11):1153-69.

Backonja M, Wallace MS, Blonsky ER, Cutler BJ, Malan P Jr, Rauck R, et al. NGX-4010, a high-concentration capsaicin patch, for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomised, double-blind study. Lancet Neurol. 2008;7(12):1106-12.

Beniczky S, Tajti J, Tímea Varga E, Vécsei L. Evidence-based pharmacological treatment of neuropathic pain syndromes. J Neural Transm. 2005;112(3):735-49.

Bennett MI, Smith BH, Torrance N, Lee AJ. Can pain can be more or less neuropathic? Comparison of symptom assessment tools with ratings of certainty by clinicians. Pain. 2006;122(3):289-94.

Catteral WA, Mackie K. Local anesthetics. In: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL. Goodman & Gilman´s the pharmacological basis of therapeutics. 11th ed. Ohio: McGraw-Hill; 2006. p. 369-86.

Davis's Drug Guide. Capsaicin [Internet]. USA: Author; 2009 [capturado 2009 Dez 11]. http://www.drugguide.com/ddo/ub/view/Davis-Drug-Guide/51126/all/capsaicin.

Davis's Drug Guide. Lidocaine [Internet]. USA: Author; 2009 [capturado 2009 Dez 11]. Disponível em: http://www.drugguide.com/ddo/ub/view/Davis-Drug- Guide/51446/all/lidocaine?q=lidocaine.

Dicionário de Especialidades Farmacêuticas (DEF). 36. ed. São Paulo: JBM; 2007-2008.

Dworkin R, Backonja M, Rowbotham M. Advances in neuropathic pain: diagnosis, mechanisms and treatment recommendations. Arch Neurol. 2003;60(11):1524-34.

Finnerup NB, Otto M, McQuay HJ, Jensen TS, Sindrup SH. Algorithm for neuropathic pain treatment: An evidence based proposal. Pain. 2005;118(3):289-305.

Merskey H, Bogduk N. Classification of chronic pain. Seattle: IASP Press; 1994.

Moulin DE, Clark AJ, Gilron I, Ware MA, Watson CP, Sessle BJ, et al. Pharmacological management of chronic neuropathic pain: consensus statement and guidelines from the Canadian Pain Society. Pain Res Manage. 2007;12(1):13-21.

Rx List: the Internet Drug Index. Lipoderm® [Internet]. USA: Author; 2006 [capturado 2009 Dez 11]. Disponível em: http://www.rxlist.com/lidoderm-drug.htm.

Schestatsky P, Nascimento O. What do neurologists need to know about neuropathic pain? Arq NeuroPsiquiatr. 2009;67(3A): 741-9.

45 ANTIALÉRGICOS

Denise Manica
Mariana Magnus Smith

Desde o lançamento da fenbenzamina, em 1942, considerada o primeiro anti-histamínico, essa classe medicamentosa é foco de interesse científico pelas suas múltiplas propriedades antialérgicas.

A atopia é classicamente considerada resultado de uma resposta IgE mediada, que, ligando-se a receptores nos mastócitos e basófilos, leva à liberação de vários mediadores inflamatórios pré e neoformados. Nesse contexto, os anti-histamínicos são drogas muito úteis no tratamento das fases agudas da rinite, da urticária e da conjuntivite alérgicas; na asma, têm efeito limitado. Na anafilaxia e no angioedema grave, apesar da base do tratamento ser a adrenalina, os anti-histamínicos desempenham papel adjuvante. É importante destacar que os anti-histamínicos têm efeito limitado quando a exposição aos alérgenos é abundante.

Os anti-histamínicos também têm papel no controle do prurido. Alguns pacientes com dermatite atópica e de contato podem responder a tal medicação, apesar de os corticoides tópicos serem mais efetivos. Também são úteis no tratamento profilático de reações alérgicas a algumas drogas.

Apesar da crença popular, os anti-histamínicos não têm valor no tratamento sintomático do resfriado comum. Alguns anti-histamínicos também têm papel na cinetose, na vertigem e na sedação, como será discutido para cada agente específico.

O mecanismo de ação dos anti-histamínicos é como agonista inverso ou antagonista neutro do receptor H1 da histamina, principal mediador das respostas alérgicas. A histamina também tem papel na regulação da secreção ácida (receptores H2), na liberação de neurotransmissores, e, recentemente, efeitos inflamatórios estão sendo comprovados *in vitro* e em animais.

Os anti-histamínicos têm um início rápido de ação (1 a 3 horas) pela sua rápida absorção gastrintestinal. O uso contínuo parece ser mais efetivo do que o uso "se necessário". Os sintomas alérgicos são bem controlados com uso de anti-histamínicos, exceto a obstrução nasal, que responde apenas a algumas drogas, como a azelastina, a desloratadina e a rupatadina. Portanto, quando a obstrução nasal é o sintoma predominante, o corticoide intranasal deve ser preferido ou adicionado ao uso do anti-histamínico.

Os anti-histamínicos podem apresentar efeitos variáveis dependendo do paciente e também pelas diferenças de ação nos receptores H_1 e da farmacocinética das diferentes drogas. Portanto, os pacientes que não respondem a um determinado anti-histamínico podem responder a outro, estando recomendada a troca. Não há relato de taquifilaxia com o uso por tempo prolongado.

Como os anti-histamínicos atravessam a placenta, deve ser tomada cautela se houver necessidade de prescrição em gestantes. Eles também são excre-

tados no leite materno, e os de primeira geração podem causar irritabilidade, sedação e depressão respiratória nos lactentes. Cetirizina e loratadina são provavelmente as melhores opções se o uso em gestantes for necessário.

Há interferência na resposta dos testes cutâneos; portanto, os anti-histamínicos devem ser suspensos antes da sua realização.

Na intoxicação aguda por anti-histamínicos, o quadro clínico pode se apresentar com alucinações, agitação, ataxia, incoordenação, atetose e convulsões, além de pupilas fixas e dilatadas, eritema facial, taquicardia sinusal, retenção urinária, boca seca e febre. Em 2 a 18 horas, pode ocorrer coma com colapso cardiorrespiratório e inclusive morte. O tratamento é sintomático e de suporte.

Os anti-histamínicos serão divididos nesse capítulo em clássicos ou de primeira geração e não clássicos ou de segunda geração.

PRIMEIRA GERAÇÃO

Os anti-histamínicos de primeira geração, por serem moléculas lipofílicas, atravessam a barreira hematencefálica, provocando inúmeros efeitos sobre o sistema nervoso central (SNC), sendo o mais comum e clássico a sedação. Os idosos são os indivíduos de maior risco e, nas crianças, pode haver prejuízo no desempenho escolar. Além disso, possuem efeitos anticolinérgicos e potencializam o efeito depressor do álcool, dos inibidores da monoaminoxidase (IMAOs), dos antidepressivos tricíclicos, dos antiparkinsonianos, dos barbitúricos e dos benzodiazepínicos. Fármacos que possuem a mesma estrutura, como o antipsicótico clorpromazina e o antidepressivo amitriptilina, são potentes anti-histamínicos. Também interagem com contraceptivos orais, progesterona, reserpina, diuréticos tiazídicos e anticoagulantes. Depois do SNC, o segundo sítio mais comum de efeitos adversos é o trato gastrintestinal (TGI). Ingerir as medicações junto com as refeições diminui esses efeitos.

Os anti-histamínicos de primeira geração para uso em rinite alérgica devem ser evitados.

Ciproeptadina

Nomes comerciais. Cobactin®, Cobavit®, Cobaglobal® e Cobavital® (associado com cobamamida).

Apresentações. Cpr 4 mg; xpe 2 mg/5 mL de 100 ou 120 mL.

Usos. Rinite alérgica e outros sintomas alérgicos incluindo urticária. A associação com cobamamida objetiva aumentar o apetite na anorexia nervosa. Profilaxia da enxaqueca do tipo *cluster*. Em psiquiatria, é utilizada para o manejo de efeitos colaterais dos antidepressivos, como anorgasmia e ejaculação retardada, e no parkinsonismo, acatisia e distonias induzidas pelos neurolépticos.

Contraindicações. Glaucoma de ângulo fechado, disfunção vesical obstrutiva, crise asmática aguda, úlcera péptica estenosante, obstrução do TGI, uso concomitante com IMAOs, disfunção hepática, em crianças menores de 2 anos.

Posologia

Adultos

- Condições alérgicas: 4-20 mg/dia, divididos em 3 tomadas.
- Enxaqueca: 4-8 mg/dia, divididos em 3 tomadas.
- Espasticidade pós-lesão medular: 4 mg, 3-4x/dia.
- Ejaculação retardada: 4-16 mg em torno de 2 horas antes da relação sexual.
- Orexígeno: iniciar 2 mg/4x/dia e aumentar até 8 mg se necessário.

Crianças

- Condições alérgicas: 0,25 mg/kg/dia, divididos em 3-4 tomadas.
- Enxaqueca: 4 mg, 2-3x/dia.

Modo de administração. VO. É preferível administrar com leite ou com as refeições.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção*: é completa a partir do TGI.
- *Pico de ação:* 1 h e se mantém por 4-6 h.
- *Biotransformação*: metabolismo hepático.
- *Eliminação*: urina (> 50% na forma de metabólitos) e fezes (~25%).

Ajuste para função hepática e renal. Reduzir a dose na IH. Sem informação na IR.

Efeitos adversos. Sedação mais intensa, sonolência, cefaleia, tontura, agitação, fadiga, diarreia, constipação, náusea, vômito, artralgia, aumento de peso e de apetite. Menos comumente, podem ocorrer broncoespasmo, epistaxe, depressão do SNC, anemia hemolítica, aumento das transaminases, hepatite, leucopenia, convulsão, trombocitopenia, erupção cutânea, fotossensibilidade, urticária, angioedema, taquicardia, edema, palpitação, retenção urinária, visão borrada.

Interações. Aumenta os efeitos dos depressores do SNC. O uso com IMAOs pode causar alucinações. Evitar o consumo de álcool, pois pode potencializar a depressão do SNC.

Gestação e lactação. Categoria de risco B na gestação. A secreção no leite materno é desconhecida, é contraindicado na lactação.

Comentários

- Orientar o paciente sobre o risco de acidentes ao operar máquinas e ao dirigir automóveis pelo efeito sedativo do medicamento.

Clemastina

Nomes comerciais e apresentações. Agasten® (cpr 1 mg, xpe 0,25 mg/5 mL de 120 mL), Emistin® (cpr 1 mg clemastina + 0,5 mg de dexametasona + 0,5 de fosfato sódico de dexametasona).

Usos. Rinite alérgica e outros sintomas alérgicos incluindo urticária.

Contraindicações. Glaucoma de ângulo fechado; crianças menores de 1 ano.

Posologia. *Adultos e crianças acima de 12 anos*: 0,75-2,5 mg/dose, 2 x/dia. Doses menores devem ser consideradas em idosos. *Crianças*: 0,05 mg/kg/dia em 2-3 doses divididas. 1-3 anos: 5-10 mL; 3-6 anos: 10 mL; 6-12 anos: 10-20 mL.

Modo de administração. VO. Administrar com água antes das refeições.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção*: é quase completa a partir do TGI.
- *Pico plasmático:* 2-4 h.
- *Início de ação:* 5-7 h.
- *Duração de efeito:* 8-16 h.
- *Biotransformação*: metabolismo hepático.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: 95%.
- *Eliminação*: urina (45-65%).

Ajuste para função renal e hepática. Informação não disponível na literatura consultada.

Efeitos adversos. Sedação, sonolência, cefaleia, tontura, agitação, fadiga, diarreia, constipação, náusea, vômito, artralgia, mialgia, aumento de peso e de apetite, broncoespasmo, epistaxe, depressão do SNC, ataxia, agitação, parestesias, aumento das transaminases, hepatite, erupção cutânea, fotossensibilidade, urticária, angioedema, bradicardia, edema, palpitação, retenção urinária, visão borrada.

Interações. Aumenta os efeitos dos depressores do SNC. O uso com IMAOs pode causar alucinações. Evitar o consumo de álcool, pois pode potencializar a depressão do SNC.

Gestação e lactação. Categoria de risco B na gestação. É secretado no leite materno, não recomendado na lactação.

Comentários

- Orientar o paciente sobre o risco de acidentes ao operar máquinas e ao dirigir automóveis pelo efeito sedativo do medicamento.
- Usar com cautela em pacientes com disfunção vesical obstrutiva, úlcera péptica estenosante e na obstrução do TGI.

Dexclorfeniramina

Genérico. Maleato de dexclorfeniramina (cpr de 2 mg, xpe com 2 mg/5 mL de 100 ou 120 mL); Maleato de dexclorfeniramina + betametasona (xpe com 0,4 mg/mL + 0,05 mg/mL de 120 mL).

Farmácia popular. Dexclorfeniramina (maleato).

Apresentações. Cpr de 2 mg; fr de 120 mL para solução oral com 0,4 mg/mL.

Nomes comerciais. Polaramine®, Polaratin®, Polaren®.

Apresentações. Cpr 2 mg; xpe 2 mg/5 mL de 100 e 120 mL; fr-gts de 20 mL com 2,8 mg/mL.

Associações. Celestamine® (2 mg dexclorfeniramina + 0,25 mg betametasona), Celestrat® (2 mg dexclorfeniramina + 0,25 mg betametasona; xpe 2 mg/5 mL de 120 mL), Coristina D® (associado com fenilefrina e ácido acetilsalicílico), Dextamine® (2 mg dexclorfeniramina + 0,25 mg betametasona; xpe 2 mg/5 mL de 120 mL), Koide D® (2 mg dexclorfeniramina + 0,25 mg betametasona; xpe 2 mg/5 mL de 120 mL), Polaramine Expectorante® (pseudoefedrina e guaiafenasina – xpe 2 mg/5 mL); Superhist® (associado com ácido acetilsalicílico, cafeína, fenilefrina).

Usos. Rinite alérgica, urticária e outras alergias. Está entre os anti-histamínicos mais potentes.

Contraindicações. Uso concomitante de IMAOs, em recém-nascidos e prematuros.

Posologia. *Adultos*: 2 mg, 4-6x/dia, ou 4-6 mg, 1-2x/dia para as drágeas de liberação prolongada. Para drágeas de liberação lenta, tomar 1 cpr ao deitar ou a cada 12 horas. *Crianças*: 2-5 anos: 0,5 mg, 4-6x/dia; 6-11 anos: 1 mg, 4-6x/dia, ou 4 mg/ao deitar para as drágeas de liberação lenta.

Modo de administração. VO.

Parâmetros farmacocinéticos

- Informação não disponível na literatura consultada.

Ajuste para função renal e hepática. Informação não disponível na literatura consultada.

Efeitos adversos. Sedação intensa, sonolência, cefaleia, agitação, fadiga, diarreia, constipação, náusea, vômito, aumento de peso e de apetite, erupção cutânea, fotossensibilidade, urticária, palpitação, retenção urinária, poliúria, visão borrada, diplopia, hepatite, convulsão, depressão.

Interações. Efeito aditivo com álcool e outros depressores do SNC, como sedativos, hipnóticos e tranquilizantes. A ação dos anticoagulantes pode ser diminuída.

Gestação e lactação. Categoria de risco B na gestação. Sem informação na lactação.

Difenidramina

Nomes comerciais e apresentação. Difenidrin® (amp de 1 mL com 50 mg).
Associações. Adnax® (descongestionante nasal tópico associado com nafazolina, fr de 120 mL), Alergo filinal® (associado com aminofilina, difenidramina e guaifenesina: xpe adulto de 100 ou 120 mL com 12,5 mg + 1 mg + 100 mg + 35 mg/5 mL; xpe infantil de 50 mL com 12,5 mg + 0,6 mg + 60 mg + 29,1 mg/5 mL), Benatux xarope® (associado com citrato de sódio e cloreto de amônio, fr de 120 mL), Expectil® (associado com ácido cítrico, amônio e sulfogaiacol, xpe de 100 mL), Notuss® (associado com pseudoefedrina e paracetamol, xpe de 120 mL), Tossilerg® (associado com amônio, xpe de 100 mL).
Usos. Rinite e dermatite alérgica, antitussígeno, sedação, tratamento dos sintomas extrapiramidais induzidos por antipsicóticos, prurido na colestase.
Contraindicações. Recém-nascidos, prematuros, crise asmática aguda, hipertrofia prostática, glaucoma de ângulo fechado, IH.
Posologia. *Adultos*: condições alérgicas: 10-50 mg, a cada 2-4 horas (máximo de 400 mg/dia). Nas reações distônicas, 50 mg em dose única; se necessário, repetir em 20-30 minutos. *Crianças*: 2-6 anos: 6,25 mg, 4-6x/dia; 6-12 anos: 12,5-25 mg, 4-6x/dia.
Modo de administração. A formulação injetável é para administração IM ou EV.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Início de ação:* 1-3 h.
- *Duração de ação:* 4-7 h.
- *Biodisponibilidade*: 40-60%. Sofre significativo metabolismo de primeira passagem.
- *Biotransformação*: metabolismo hepático.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: 78%.
- *Meia-vida*: 2-8 h; 13,5 h em idosos.
- *Eliminação*: urina, na forma de droga inalterada.

Ajuste para função renal e hepática. Na IR, aumentar os intervalos de administração, conforme a orientação abaixo:

- DCE 10-50 mL/min: 6-12 h.
- DCE < 10 mL/min: 12-18 h.
- Sem informação para a IH.

Efeitos adversos. Sedação intensa (o antihistamínico de primeira geração de maior efeito sedativo), sonolência, cefaleia, tontura, agitação, fadiga, tremores, diarreia, constipação, náusea, vômito, artralgia, mialgia, aumento de peso e de apetite, broncoespasmo, erupção cutânea, fotossensibilidade, urticária, taquicardia, hipotensão, palpitação, retenção urinária, disúria, visão borrada, anemia hemolítica, leucopenia, plaquetopenia.
Interações. A difenidramina pode aumentar os efeitos das anfetaminas, de alguns betabloqueadores, de fluoxetina, lidocaína, mirtazapina, nefazodona, paroxetina, risperidona, ritonavir, tioridazina, antidepressivos tricíclicos e venlafaxina. Os depressores do SNC podem aumentar o seu efeito sedativo. A difenidramina pode aumentar a absorção da digoxina. Uma síndrome anticolinérgica pode se desenvolver quando administrada com amantadina, rimantadina, analgésicos narcóticos, fenotiazinas e outros antipsicóticos e antidepressivos tricíclicos. Pode reduzir os efeitos de codeína, de hidrocodona, de oxicodona e de tramadol. Pode aumentar a degradação gástrica da levodopa. Os efeitos dos agentes colinérgicos e neurolépticos podem ser antagonizados. Deve-se evitar o consumo de álcool, pois aumenta a depressão do SNC.

Gestação e lactação. Categoria de risco B na gestação. É secretado no leite materno, é contraindicado na lactação.

Comentários

- É a droga de escolha em urticária ou angioedema graves e em reações de hipersensibilidade.
- Orientar o paciente sobre o risco de acidentes ao operar máquinas e ao dirigir automóveis pelo efeito sedativo do medicamento.
- Usar com cautela em pacientes com disfunção vesical obstrutiva, glaucoma de ângulo fechado, úlcera péptica estenosante e na obstrução do TGI, hipertireoidismo e doença cardíaca.
- Evitar o uso em idosos, pois apresenta altas propriedades sedativas e anticolinérgicas.

Hidroxizina

Nomes comerciais. Hidroxine®, Hixizine®, Prurizin®.
Apresentações. Cpr de 10 e 25 mg; solução oral 10 mg/5 mL de 100, 120 ou 240 mL.
Usos. Antiemético indicado no tratamento sintomático da doença de Ménière e de distúrbios vestibulares. Profilaxia para cinetose. Usado para tratamento sintomático de lesões pruriginosas (principalmente urticária). Também é usado no tratamento de ansiedade e insônia.
Contraindicações. Hipersensibilidade à droga ou a qualquer componente da formulação; gestantes no início da gravidez.
Posologia. *Adultos:* 25-100 mg, 3-4x/dia. Para efeito sedativo, 50-100 mg/dose. *Crianças:* 2 mg/kg/dia, divididos em 3-4 tomadas.
Modo de administração. VO. Sem interferência da alimentação.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção*: é rápida a partir do TGI.
- *Início de ação:* 15-30 min.
- *Pico de ação:* 2 h.
- *Meia-vida*: 3-7 h.

Ajuste para função hepática e renal. Não necessita de ajuste de dose em pacientes com função hepática ou renal alteradas.
Efeitos adversos. Sedação, cefaleia, tontura, fadiga, alucinações, fraqueza, hipotensão, xerostomia, urticária, *rash* cutâneo, convulsões, tremores, visão borrada, reações alérgicas, retenção urinária.
Interações. O uso concomitante com depressores do SNC e com anticolinérgicos pode potencializar os efeitos adversos da droga. Evitar o consumo de álcool, pois a depressão sobre o SNC pode ser potencializada.
Gestação e lactação. Efeitos teratogênicos comprovados em animais. É secretado no leite materno, não recomendado na lactação.

Comentários

- É a primeira escolha nas urticárias crônicas.

Pimetixeno

Nomes comerciais e apresentações. Muricalm® (gts 1 mg/mL, xpe 0,5 mg/5 mL de 120 mL), Santussal® (associado com proxifilina, xpe de 120 mL), Sonin® (xpe 0,5 mg/5 mL de 120 mL).
Usos. Rinite alérgica, conjuntivite, prurido.
Contraindicações. Hipersensibilidade à droga ou a qualquer componente da formulação; crianças menores de 1 ano.
Posologia. *Adultos e crianças ≥ 10 anos:* 1-1,5 mg, 3x/dia. *Crianças de 5-10 anos:* 0,75-1 mg, 3x/dia. *Crianças de 1-5 anos:* 0,5-0,75 mg, 3x/dia.
Modo de administração. VO.

Parâmetros farmacocinéticos

- Informação não disponível na literatura consultada.

Efeitos adversos. Sonolência intensa, torpor, xerostomia, midríase, taquicardia, tontura. Raro: hiperglicemia.
Interações. Informação não disponível na literatura consultada.
Gestação e lactação. Informação não disponível na literatura consultada.

Comentários

- Uso comum, mas discutível, como sedativo em crianças agitadas ou com distúrbios do sono.

Prometazina

Nomes comerciais. Fenergan®, Pamergan®, Fenergan Expectorante® (associado com guaiacolato de potássio), Profergan®, Prometazol® .
Apresentações. Cpr 25 mg, amp de 2 mL com 50 mg; Fenergan Expectorante®: xpe 5 mg/5 mL de 100 ou 120 mL.
Usos. Ação antialérgica, antivertiginosa, antiemética (para vômitos resistentes de etiologia conhecida), sedativo hipnótico.
Contraindicações. Glaucoma, depressão do SNC, obstrução gastrintestinal ou urinária.

Posologia

Adultos

- Alergia: VO: 12,5 mg/dose, 3x/dia; IM ou EV: 25 mg/dose.
- Antiemético: 12,5 a 25 mg/dose, 4x/dia. Sedação: 25 a 50 mg/dose.

Crianças

- Alergia: 0,1 mg/kg/dose, 4x/dia.
- Cinetose: 0,5 mg/kg/dose, 2x/dia.
- Antiemético: 0,25 a 1 mg/kg/dose, 4-6x/dia.
- Profilático antes da administração de soros heterólogos: 0,5 mg/kg/dose, IM, 15 minutos antes da infusão.

Modo de administração. O uso EV causa hipotensão (infundir, sem diluir, em 3 minutos, sem deixar extravasar pelo risco de necrose de subcutâneo; injeção acidental em artéria causa lesão grave). Prefira a via IM e passe para a VO assim que possível.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção:* é adequada a partir do TGI ou via IM.
- *Pico plasmático:* 2-3 h.
- *Biotransformação*: metabolismo de primeira passagem, formando metabólitos inativos.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: 76-93%.
- *Meia-vida*: 5-14 h.
- *Eliminação*: urina e bile, principalmente na forma de metabólitos.

Efeitos adversos. Sedação, sonolência, agitação paradoxal, alucinações, manifestações extrapiramidais, distonia, convulsões, tremores, incoordenação motora. Riscos de parada cardiorrespiratória em crianças menores de 2 anos, hipotensão, arritmias, taqui ou bradicardia, hipertensão, náuseas, vômitos, diarreia, constipação, xerostomia, hepatite, colestase, artralgia, mialgia, trombocitopenia, leucopenia, anemia hemolítica, retenção urinária, impotência, fotossensibilidade, erupção cutânea, eritema, eczema, angioedema, anafilaxia.

É o anti-histamínico que apresenta os efeitos anticolinérgicos mais acentuados.
Interações. Desipramina, paroxetina, sertralina, clorpromazina, delavirdina, fluoxetina, miconazol, pergolida, quinidina, quinino, ritonavir, ropinirol, cloroquina, propranolol e sulfadoxina-pirimetamina podem aumentar os seus níveis séricos. Os depressores do SNC podem aumentar o seu efeito sedativo. Carbamazepina, nevirapina, fenobarbital, fenitoína e rifampicina podem reduzir os seus níveis. Os efeitos dos antiparkinsonianos podem estar inibidos. Evitar o consumo de álcool, pois aumenta a depressão do SNC.

Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação. É secretado no leite materno, não recomendado na lactação.

SEGUNDA GERAÇÃO

Os anti-histamínicos de segunda geração possuem efeito no receptor H1 mais específico, com diminuição dos efeitos adversos. O efeito sedativo persiste, mas em grau bem menor em relação aos clássicos. Alguns deles, como a loratadina e a fexofenadina, são aprovados pela Food and Drug Administration para uso por pilotos de aviação. O efeito arritmogênico parece não ser um efeito adverso da classe, mas sim restrito ao astemizol e à terfenadina, que, por essa razão, foram retirados do mercado. Efeitos anticolinérgicos são mínimos com essa classe de medicações.

São metabolizados no fígado, exceto a cetirizina e a fexofenadina, e possuem interação com outros fármacos também metabolizados dessa forma, como os macrolídeos e o cetoconazol.

Azelastina

Nomes comerciais. Rino-lastin®.
Apresentação. *Spray* nasal com 1 mg/mL.
Usos. Rinite alérgica.
Contraindicações. Hipersensibilidade aos componentes da droga; crianças menores de 6 anos.
Posologia. Uma aplicação em cada narina, 2 vezes ao dia.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção*: é adequada a partir do trato respiratório.
- *Biodisponibilidade*: 40%.
- *Biotransformação*: metabolismo hepático, formando o metabólito ativo dimetilazelastina.
- *Meia-vida*: 25 h.
- *Eliminação*: fezes (como droga inalterada e metabólitos).

Ajuste para função hepática e renal. Não é necessária.
Efeitos adversos. *Spray*: irritação na mucosa nasal com epistaxe que tende a desaparecer com a continuação do tratamento, sensação de sabor amargo, sonolência, cefaleia, xerostomia.
Gestação e lactação. Efeitos teratogênicos em modelos animais. Evitar na lactação, apesar da exposição sistêmica mínima.
Interações. Os efeitos arritmogênicos das fenotiazinas estão aumentados. Os inibidores centrais da acetilcolinesterase podem reduzir os seus efeitos.

Cetirizina

Genérico. Dicloridrato de cetirizina.
Apresentações. Cpr revestidos 10 mg; susp 1 mg/mL de 80 ou 120 mL.
Nomes comerciais. Alerzin®, Aletir®, Cetihexal®, Cetrizin®, Zetalerg®, Zyrtec®.
Apresentações. Cpr 10 mg; susp 5 mg/5 mL de 75 ou 120 mL.
Usos. Rinite e conjuntivite alérgica, urticária e outras reações alérgicas. Não há evidência para seu uso na asma.
Contraindicações. Crianças menores de 6 meses; disfunção vesical obstrutiva, disfunção hepática, glaucoma de ângulo fechado.
Posologia. *Adultos:* 10 mg, 1x/dia. Em idosos, usar 5 mg, 1x/dia. *Crianças:* 6-12 meses: 2,5 mg, 1x/dia; 1-2 anos: 2,5 mg, 1-2x/dia; 2-5 anos: 2,5 mg, 2x/dia ou 5 mg, 1x/dia; > 6 anos: 5-10 mg, 1x/dia. O tratamento contínuo é mais efetivo do que o uso "se necessário".
Modo de administração. VO, administrar com ou sem alimentos.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção*: é rápida a partir do TGI.
- *Pico plasmático:* 1 h.
- *Início de ação:* 15-30 min.

- *Ligação a proteínas plasmáticas*: ~93%.
- *Meia-vida*: 8 h.
- *Eliminação*: urina (70%) e fezes (10%).

Ajuste para função hepática e renal. Na IR grave (< 10 mL/min), a cetirizina não é recomendada. Na IR leve a moderada ou na hemodiálise e na IH, usar 5 mg, 1x/dia.

Efeitos adversos. Sedação (mais do que com os outros anti-histamínicos de segunda geração), cefaleia, tontura, agitação, fadiga, boca seca, desconforto gastrintestinal, diarreia, constipação, náusea, vômito. Menos comumente, podem ocorrer reações anafiláticas, angioedema, ataxia, alteração do paladar, confusão, irritabilidade, convulsão, parestesias, hipertonia, tremores, cãibras, zumbido, taquicardia, palpitação, hipertensão, epistaxe, erupção cutânea, fotossensibilidade, retenção urinária, visão borrada. Apesar da descrição de ausência de efeitos anticolinérgicos, estes constam na lista dos possíveis efeitos adversos.

Interações. Aumenta os efeitos dos depressores do SNC e dos anticolinérgicos. Evitar o consumo de álcool, pois pode potencializar a depressão do SNC (controverso).

Gestação e lactação. Categoria de risco B na gestação. É secretado no leite materno, não sendo recomendado na lactação.

Comentários

- Orientar o paciente sobre o risco de acidentes ao operar máquinas e ao dirigir automóveis pelo efeito sedativo do medicamento.

Cetotifeno

Nomes comerciais. Asdron®, Neotifen®, Zaditen colírio®.

Apresentações. Colírio 0,5 mg/mL; cpr de 1 mg; cps de 2 mg; xpe 1 mg/5 mL de 120 mL; fr-gts 1 mg/1 mL de 30 mL.

Usos. Rinite e conjuntivite alérgicas, urticária aguda e crônica, dermatite atópica, prevenção de asma.

Contraindicações. Hipersensibilidade aos componentes da fórmula.

Posologia. *Colírio*: 1-2 gotas, 2-4x/dia. Retirar lentes gelatinosas antes da aplicação e recolocar somente após 15 minutos. *Oral*: *adultos e crianças maiores de 3 anos:* 2 mg à noite ou 1 mg, 2x/dia. *Crianças:* 6 meses a 3 anos: 0,05 mg/kg, 2x/dia.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção*: é quase completa a partir do TGI.
- *Pico plasmático:* 2-4 h.
- *Biodisponibilidade*: 50%.
- *Biotransformação*: metabolismo hepático, formando metabólitos ativos.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: 75%.
- *Meia-vida*: curta – 3-5 h; longa – 21 h.

Ajuste para a função renal e hepática. Informação não disponível na literatura consultada.

Efeitos adversos

Colírio

- Alteração na visão, ressecamento dos olhos, cefaleia, fadiga, erupções cutâneas, conjuntivite, sangramento subconjuntival, sensibilidade à luz, boca seca.

Oral

- Sedação, raramente boca seca e tontura, que tendem a desaparecer com a continuação do tratamento. Ocasionalmente, excitação, irritabilidade, insônia, nervosismo, aumento de peso, aumento de enzimas hepáticas e casos isolados de reações cutâneas.

Interações. A forma colírio não apresenta interação, sendo recomendado um intervalo de 5 minutos entre a sua utilização e

a de outro colírio. A forma oral potencializa depressores do SNC, como o álcool.
Gestação e lactação. Não deve ser utilizado em gestantes, pela falta de segurança comprovada em adultos, mas a forma colírio pode ser utilizada na lactação.

Comentários

- Deve-se ter cautela na condução de veículos e na operação de máquinas, especialmente nos primeiros dias de uso.

Desloratadina

Nome comercial. Desalex®.
Apresentações. Cpr 5 mg; xpe 2,5 mg/5 mL de 60 ou 100 mL.
Usos. Rinite alérgica, urticária idiopática crônica.
Contraindicações. Hipersensibilidade aos componentes da fórmula.
Posologia. *Adultos*: 5 mg, 1x/dia. *Crianças*: 6-11 meses: 1 mg, 1x/dia; 1-5 anos: 1,25 mg, 1x/dia; 6-11 anos: 2,5 mg, 1x/dia.
Modo de administração. VO. Pode ser administrado com ou sem alimentos.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Pico de efeito:* 3 h.
- *Biotransformação*: metabolismo hepático, formando o metabólito ativo 3-hidroxidesloratadina.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: 82-87%.
- *Meia-vida*: 27 h.
- *Eliminação*: urina e fezes na forma de metabólitos.

Ajuste para função hepática e renal. Na IH e na IR, usar 5 mg em dias alternados.
Efeitos adversos. Cefaleia, fadiga, sonolência, tontura, dismenorreia, boca seca, náusea, dispepsia, mialgia, faringite. Menos comumente, podem ocorrer anafilaxia, aumento das enzimas hepáticas, aumento das bilirrubinas, edema, reações de hipersensibilidade, prurido, urticária, palpitação, taquicardia.
Interações. Não apresenta interações significativas.
Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação. É secretado no leite materno, não recomendado na lactação.

Ebastina

Nomes comerciais e apresentações. Ebastel® (cpr de 10 mg, xpe 1 mg/mL de 60 mL), Ebastel D® (associado com pseudoefedrina, cpr de 10 mg).
Usos. Rinite e conjuntivite alérgica, urticária idiopática crônica. Sem evidência para uso em asma.
Contraindicações. IH grave; crianças menores de 2 anos.
Posologia. *Adultos e crianças maiores de 12 anos*: 10-20 mg/dia, conforme gravidade; *6-11 anos*: 5 mL/dia; *2-5 anos*: 2,5 mL/dia.
Modo de administração. VO. A administração com alimentos não modifica os efeitos clínicos.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção*: é rápida a partir do TGI.
- *Pico plasmático:* 2,6-4 h.
- *Biotransformação*: extenso metabolismo de primeira passagem (via CYP3A4), quase completamente convertida no metabólito ativo, carebastina.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: > 95%.
- *Meia-vida*: 15-19 h.
- *Estado de equilíbrio*: 3-5 dias.
- *Eliminação*: urina (66%).

Ajuste para função hepática e renal. IH leve a moderada: não exceder 10 mg/dia. Não é preciso ajustar para função renal.
Efeitos adversos. Cefaleia, boca seca, sonolência, insônia, faringite, epistaxe, dispepsia, dor abdominal, náusea. Apesar da

descrição de ausência de efeitos anticolinérgicos, os mesmos constam na lista dos possíveis efeitos adversos.

Interações. Não interage com álcool, teofilina, varfarina, diazepam e cimetidina. Interação com cetoconazol e eritromicina. Usar com cautela em pacientes com intervalo QT prolongado, hipocalemia, tratamento com drogas que prolongem o QT ou inibam o sistema enzimático CPY3A4, tais como antifúngicos azóis e macrolídeos.

Gestação e lactação. Uso na gravidez apenas se necessidade evidente (ausência de efeitos teratogênicos em animais, mas sem evidência em humanos). Não deve ser usada na lactação, pois a secreção no leite materno é desconhecida.

Comentários

- Não afeta a habilidade de dirigir ou de operar máquinas.

Epinastina

Nome comercial. Relestat®, Talerc®, Talerc D® (associado com pseudoefedrina).

Apresentações. Colírio fr de 5 mL, cpr de 10 e 20 mg, xpe de 50 mL com 2 mg/mL.

Usos. Rinite alérgica, dermatite alérgica, urticária.

Contraindicações. Hipersensibilidade aos componentes da fórmula.

Posologia. *Adultos*: 10-20 mg, 1x/dia. *Crianças: 6-12 anos*: 5-10 mg, 1x/dia.

Modo de administração. VO.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Pico plasmático:* 1,7-3,2 h. Existe uma relação linear entre concentrações plasmáticas e doses administradas.
- *Biodisponibilidade*: 40%.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: 64%.
- *Meia-vida*: 7-13 h.
- *Eliminação*: urina (25,4%) e fezes (70,4%).

Ajuste para função renal e hepática. Informação não disponível na literatura consultada.

Efeitos adversos. Sonolência, cefaleia, tontura, fadiga, náusea, elevação das transaminases, icterícia, estomatite, erupção cutânea, urticária, palpitação, edema, epistaxe, rinite, boca seca, polaciúria, hematúria.

Interações. Não foram observadas interações significativas.

Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação. A secreção no leite materno é desconhecida, não recomendado na lactação.

Fexofenadina

Genérico. Cloridrato de fexofenadina.

Apresentações. Cpr de 120 e 180 mg.

Nomes comerciais. Allegra®, Allexofedrin®, Allexofedrin D® (associado com pseudoefedrina) Altiva®, Fexodane®.

Apresentações. Cps 30 e 60 mg; cpr revestido 120 e 180 mg.

Usos. Rinite e conjuntivite alérgica, urticária crônica idiopática.

Contraindicações. Hipersensibilidade aos componentes da fórmula; crianças menores de 6 anos.

Posologia. *Adultos e crianças ≥ 12 anos*: 60 mg, 2x/dia; ou 180 mg, 1x/dia. *6-11 anos*: 30 mg, 1-2x/dia.

Modo de administração. VO. Administrar com água.

Parâmetros farmacocinéticos. O início de ação ocorre em 1 hora, e o pico de concentração plasmática, em 2,6 horas. Liga-se a proteínas plasmáticas a uma taxa de 60-70%. Sofre mínimo metabolismo, sendo secretado nas fezes (~80%) e na urina (~11%) na forma de droga inalterada. A meia-vida de eliminação é de 14,4 horas.

Ajuste para função hepática e renal. Não é necessário ajuste na IH. Na IR, iniciar com 60 mg, 1x/dia.

Efeitos adversos. Cefaleia, febre, tontura, vertigem, fadiga, dismenorreia, náusea,

dispepsia, dor de garganta, mialgia, otite média, tosse, sinusite, infecção das vias aéreas superiores. Menos comumente, podem ocorrer reações de hipersensibilidade (anafilaxia, urticária, edema, dispneia), insônia, nervosismo, distúrbios do sono. Não há efeitos anticolinérgicos.

Interações. Eritromicina e cetoconazol podem aumentar os seus níveis, entretanto não foi observado efeitos significativos nessa interação. Hidróxido de alumínio ou de magnésio diminui os níveis de absorção de fexofenadina; recomenda-se, então, separar a administração em pelo menos 2 horas. Evitar o consumo de álcool, apesar de ele não potencializar seus efeitos.

Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação. A secreção no leite materno é desconhecida; usar com cautela na lactação.

Comentários

- Não afeta a habilidade de dirigir.

Levocetirizina

Nome comercial. Zyxem®.

Apresentação. Cpr de 5 mg.

Usos. Rinite alérgica, urticária crônica idiopática.

Contraindicações. IR terminal (DCE < 10 mL/min); crianças menores de 6 anos.

Posologia. *Adultos e crianças ≥ 6 anos*: 5 mg, 1x/dia.

Modo de administração. VO. A administração com alimentos não interfere na absorção.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção*: é rápida a partir do TGI.
- *Pico plasmático:* 1 h.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: 90-95%.
- *Meia-vida*: ~8 h.
- *Eliminação*: mais de 85% da droga é secretada sem metabolização.

Ajuste para função hepática e renal. Não é necessário ajuste na IH isolada. Na IR terminal, o medicamento está contraindicado. Na IR leve a moderada, o fabricante refere que os intervalos de dose devem ser individualizados de acordo com a função renal – DCE 30-50: 1 cpr a cada 48 horas; DCE < 30: 1 cpr a cada 72 horas.

Efeitos adversos. Xerostomia, cefaleia, fadiga, sonolência, dor abdominal, constipação. Raramente foram observadas reações de hipersensibilidade e angioedema.

Interações. Aumenta os efeitos dos depressores do SNC. Evitar o consumo de álcool, pois pode potencializar a depressão do SNC.

Gestação e lactação. Não há relatos de efeitos adversos sobre a gestação ou sobre a saúde do feto. Uso não recomendado na lactação (informação do fabricante).

Loratadina

Genérico e apresentações. Loratadina (cpr 10 mg; xpe 5 mg/5 mL de 100 mL; xpe 0,2 mg/mL de 100 mL), loratadina + pseudoefedrina (xpe 1 + 12 mg/mL de 60 mL).

Nomes comerciais. Alergaliv®, Atinac®, Clarilerg®, Claritin®, Clistin®, Cloratadd®, Histadin®, Histamix®, Lergitec®, Loradine®, Loralerg®, Loranil®, Loratamed®, Loremix®, Neo loratadin®.

Associado com pseudoefedrina. Claritin D®, Claritin D 24 horas®, Cloratadd D®, Histadin D®, Histamix D®, Loradrina D®, Loralerg D®, Loranil D®, Loranil D 24 horas®, Loremix D®.

Apresentações. Cpr 10 mg; xpe 5 mg/5 mL de 100 ou 120 mL; xpe 0,2 mg/mL de 100 mL.

Usos. Rinite e conjuntivite alérgica, urticária crônica idiopática. Pouco efeito sobre a obstrução nasal.

Contraindicações. Hipersensibilidade aos componentes da fórmula.

Posologia. *Adultos e crianças ≥ 6 anos ou 30 kg*: 10 mg, 1x/dia. *Crianças de 2-5*

anos: 5 mg, 1x/dia; *menores de 2 anos*: 2,5 mg, 1x/dia.

Modo de administração. VO. Administrar com o estômago vazio.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção*: é rápida a partir do TGI.
- *Início de ação:* 1-3 h.
- *Duração de efeito:* 8-12 h.
- *Biotransformação*: metabolismo hepático, formando metabólitos ativos.
- *Meia-vida*: 12-15 h.
- *Eliminação*: urina (40%) e fezes (40%).

Ajuste para função hepática e renal. Na IH grave ou IR com DCE < 30 mL/min: 10 mg em dias alternados.

Efeitos adversos. Cefaleia, sonolência, fadiga, xerostomia. Menos comumente, podem ocorrer confusão mental, amnésia, ansiedade, nervosismo, hiperatividade, dificuldade de concentração, depressão, insônia, impotência, parestesias, tremor, visão borrada, erupção cutânea, fotossensibilidade, alopecia, hipotensão, hipertensão, palpitação, alteração das enzimas hepáticas, hepatite, náusea, vômito, gastrite, dor abdominal, epistaxe, broncoespasmo, artralgia, mialgia, cãibras, dismenorreia, descoloração da urina, ganho de peso, vaginite. Apesar da descrição de ausência de efeitos anticolinérgicos, os mesmos constam na lista dos possíveis efeitos adversos.

Interações. Inibidores da protease (ritonavir, amprenavir, nelfinavir) podem aumentar os níveis de loratadina. Esta pode aumentar os efeitos do citalopram, diazepam, fenitoína, propranolol e sertralina. Evitar o consumo de álcool, pois pode potencializar a depressão do SNC.

Gestação e lactação. Categoria de risco B na gestação. É secretado no leite materno, não recomendado na lactação.

Comentários

- Ausência de taquifilaxia após 12 semanas de uso contínuo.

REFERÊNCIAS

Bousquet and the ARIA Workshop Group. J Allergy Clin Imunnol. 2001;108:S223-30.

Carlsen KH, Kramer J, Fagertun HE, Larsen S. Loratadine and terfenadine in perennial allergic rhinitis. Treatment of nonresponders to the one drug with the other drug. Allergy. 1993:48(6):431-6.

Gendo K, Larson EB. Evidence-based diagnostic strategies for evaluating suspected allergic rhinitis. Ann Intern Med. 2004;140(4):278-89.

Lacy CF, Armstrong LL, Goldman MP, Lance LL. Drug information handbook international. 17th. Ohio: Lexi-Comp.; 2008-2009.

Mion O, Mello Jr, JF. Rinites: fisiopatologia e tratamento. In: Costa SS, Lessa M, Cruz OLM, Tsuji DH. Programa de atualização em otorrinolaringologia: ciclo 1, módulo 1. Porto Alegre: Artmed/Panamericana; 2006. p. 11-55.

Pedroso ERP, Oliveira RG. Anti-histamínicos. In: Blackbook clínica médica. Belo Hoirizonte: Blackbook; 2007. p. 127-30.

Skidgel RA, Erdös EG. Histamine, bradykinin, and their antagonists. In: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL. Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 11th. Ohio: McGraw-Hill; 2006. p. 629-51.

Sweetman SC. Martindale guía completa de consulta fármaco-terapéutica. 2. ed. Barcelona: Pharma; 2006.

46 ANTITUSSÍGENOS, MUCOLÍTICOS E EXPECTORANTES

Denise Rossato Silva
Marli Maria Knorst

ANTITUSSÍGENOS

Nos pacientes com **tosse crônica**, após investigação adequada, encontra-se um diagnóstico em cerca de 92% dos indivíduos, e a terapia específica melhora o sintoma em 95% desses. A síndrome das vias aéreas superiores (gotejamento pós-nasal), o refluxo gastresofágico (RGE) e a tosse como manifestação de asma são responsáveis pela maioria dos casos de tosse crônica. A tosse relacionada ao gotejamento pós-nasal melhora com corticosteroide nasal nos casos de rinite alérgica e com a combinação de anti-histamínicos, descongestionantes e antibióticos no caso de sinusite. Medidas antirrefluxo melhoram a tosse secundária ao RGE. Quando a tosse é um sintoma de asma, a melhora é obtida com o uso de broncodilatadores e/ou corticosteroides inalatórios.

A **tosse aguda** secundária a um resfriado comum responde melhor à associação de descongestionantes e anti-histamínicos mais antigos (que causam mais sedação) do que aos anti-histamínicos mais recentes. Os anti-histamínicos são abordados no Capítulo 45 – "Antialérgicos".

Cerca de 3 a 20% dos pacientes que usam inibidores da enzima conversora da angiotensina I (IECAs) podem apresentar tosse, 1 a 2 semanas após o início da terapia, podendo iniciar até seis meses depois. Nesses casos, a tosse geralmente desaparece 1 a 4 dias após a suspensão do IECA, podendo persistir por até quatro semanas.

O uso de medicações antitussígenas, como medida paliativa principalmente à noite, pode ser considerado quando:

1. a tosse prolongada perturba a vida do paciente e a etiologia é desconhecida,
2. o tratamento específico da causa da tosse requer um período de tempo antes de tornar-se efetivo,
3. o paciente apresenta hemoptise e a sedação da tosse é utilizada para reduzir o sangramento ou
4. o tratamento específico da causa da tosse será inefetivo, como ocorre em pacientes com neoplasia de pulmão inoperável.

Embora haja possibilidade de alívio sintomático com os medicamentos antitussígenos, a melhora é discreta e deve-se, em parte, ao fato de a dose efetiva ser muito elevada, próxima da dose tóxica. Os antitussígenos geralmente

são usados por períodos curtos de tempo e são contraindicados sempre que houver secreção purulenta nas vias aéreas.

A codeína classicamente tem sido utilizada como o medicamento-padrão para o alívio da tosse; entretanto as evidências que embasam essa indicação clínica são poucas. Inclusive ensaios randomizados e controlados por placebo não mostraram superioridade em relação ao placebo. O dextrometorfano, um supressor central da tosse, foi testado na bronquite crônica, com benefícios moderados. A levodropropizina é um supressor periférico da tosse que pode ser utilizado na bronquite aguda e crônica por curtos períodos.

O agente anticolinérgico brometo de ipratrópio pode aliviar a tosse. Um efeito benéfico tem sido notado em um pequeno grupo de pacientes com tosse persistente após infecção do trato respiratório superior e nos pacientes com bronquite crônica. Esse fármaco será abordado no Capítulo 47 "Broncodilatadores, corticoides inalatórios e outros medicamentos utilizados em pneumologia".

Nos pacientes com bronquite crônica, agentes que alteram as características do muco (guaifenesina, bromexina, carbocisteína, acetilcisteína, mercaptoetano, solução salina hipertônica, iodeto de potássio) não são recomendados como supressores da tosse.

Bromidrato de dextrometorfano

Nomes comerciais. Trimedal tosse®, Silencium® (associado com doxilamina, citrato de sódio e cetilpiridínio), Xarope 44E® (associado com guaifenesina), Xarope 44 E-Camomila.

Apresentações. Cpr de 7,5 mg e 15 mg (Trimedal tosse®); xpe 100 mL (Silencium® – 5 mg/5 mL de dextrometorfano) e 120 mL (xarope 44E® – 20 mg de dextrometorfano e 200 mg de guaifenesina em 15 mL); pastilhas (Silencium® – 5 mg de dextrometorfano/pastilha).

Usos. Alívio sintomático nos casos de tosse causada por infecções virais do trato respiratório superior ou por irritantes inalatórios. Mais efetiva para tosse não produtiva crônica.

Contraindicações. Hipersensibilidade a qualquer componente da formulação.

Posologia. 15 a 30 mg a cada 4 ou 6 horas.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Início de ação:* 15-30 min.
- *Duração de ação:* ≤ 6 h.
- *Biotransformação*: metabolismo hepático.
- *Eliminação*: urina na forma inalterada e de metabólito.

Ajuste para função renal e hepática. Sem informações para função renal. Seu uso deve ser evitado em pacientes com função hepática alterada.

Efeitos adversos. Desconforto abdominal, constipação, tontura, intolerância gastrintestinal, náuseas, depressão respiratória e coma.

Interações. Podem aumentar os níveis/efeitos do dextrometorfano: clorpromazina, delavirdina, fluoxetina, miconazol, paroxetina, pergolida, quinidina, quinino, ritonavir e ropinirol. O dextrometorfano pode aumentar os efeitos dos inibidores da monominoxidase (IMAOs).

Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação. Seu uso deve ser evitado durante a lactação.

Comentários

- Possui um antídoto específico que é a naloxona e, portanto, tem sido considerado o medicamento antitussígeno mais seguro.

Codeína

Nomes comerciais. Belacodid® (associado com fenitilamina, homatropina, pentetrazol), Bromalgina® (associado com dipirona e homatropina), Codein®, Codaten® (associado com diclofenaco sódico), Codex® (associado com paracetamol), Setux® (associado om feniltolixamina e guaiacolato de glicerina), Tylex® (associado com paracetamol).
Apresentações. Amp de 2 mL (30 mg/mL); cps com 30 e 60 mg; cps de 7,5 mg quando associado ao paracetamol; xpe de 120 mL; gts com 10 mL.
Usos. Em doses baixas, pode ser usado como antitussígeno.
Contraindicações. Hipersensibilidade à codeína ou a qualquer componente da formulação; gestação (uso prolongado ou altas doses em gestação a termo).
Posologia. 10-20 mg a cada 4 horas.
Modo de administração. Na tosse, administrar VO.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Início de ação:* 0,5-1 h.
- *Pico de efeito:* 1-1,5 h.
- *Duração de efeito:* 4-6 h.
- *Biotransformação*: metabolismo hepático.
- *Meia-vida*: 2,5-3,5 h.
- *Eliminação*: urina (3 a 16% como droga não modificada, norcodeína e morfina livre e conjugada).

Ajuste para função renal e hepática. O ajuste na IH é provavelmente necessário, mas não há diretrizes para esse ajuste. Em pacientes com depuração da creatinina endógena (DCE) entre 10 e 50 mL/minuto, deve-se administrar 75% da dose e, com DCE < 10 mL/minuto, administra-se 50% da dose.
Efeitos adversos. > 10%: tontura, constipação. 1 a 10%: taquicardia ou bradicardia, hipotensão, cefaleia, confusão, *rash*, urticária, boca seca, anorexia, náuseas, vômito, aumento de AST/ALT, fraqueza, visão borrada e dispneia. < 1%: convulsões, alucinações, insônia, depressão do sistema nervoso central (SNC) e pesadelos.
Interações. Podem diminuir os efeitos da codeína: clorpromazina, delavirdina, fluoxetina, miconazol, paroxetina, pergolida, quinidina, quinino, ritonavir, ropinirol e tabagismo. Podem aumentar os efeitos da codeína: depressores do SNC, fenotiazinas, antidepressivos tricíclicos, outros analgésicos opioides, IMAOs e bloqueadores neuromusculares.
Gestação e lactação. Categoria de risco C/D na gestação (D se uso prolongado ou altas doses em gestação a termo). Usar com cautela na lactação.

Comentários

- Como pode causar hipotensão, usar com cautela em pacientes com hipovolemia, doenças cardiovasculares ou em uso de drogas que possam exacerbar os efeitos hipotensores.
- Pode mascarar o diagnóstico ou o curso clínico de abdome agudo.
- Usar com cautela também em pacientes com insuficiência adrenal, pancreatite aguda, trauma craniencefálico, lesões intracranianas, obesidade mórbida, hiperplasia prostática, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), cifoescoliose e tireoidopatias.
- Evitar o uso de álcool (pode aumentar a depressão do SNC).
- Pode causar dependência física e psicológica com o uso prolongado.

Levodropropizina

Nomes comerciais. Antux®, Percof®, Zyplo®.
Apresentações. Xpe de 120 mL com 6 mg/mL; solução oral 15 mL com 60 mg/mL.

Usos. Tratamento sintomático da tosse.
Contraindicações. Hipersensibilidade a qualquer componente da formulação.
Posologia. 10 mL de xarope ou 20 gotas de solução oral, até 3 vezes ao dia, com intervalo mínimo de 6 horas.
Modo de administração. VO.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Meia-vida:* 1-2 horas.
- *Eliminação:* urina (na forma de droga inalterada e de metabólitos).

Ajuste para função renal e hepática. Sem informação na IH. Usar com cautela em pacientes com IR grave.
Efeitos adversos. Náuseas, vômito, pirose, desconforto abdominal, diarreia, cansaço, sonolência, diminuição da consciência, torpor, vertigem, cefaleia, palpitações e reações alérgicas cutâneas.
Interações. Usar com cautela em paciente que esteja usando medicação sedativa concomitante.
Gestação e lactação. Contraindicado na gestação e na lactação.

Comentários

- Os efeitos supressores da tosse originados pela levodropropizina são principalmente periféricos, através de ação na árvore traqueobrônquica.

MUCOLÍTICOS E EXPECTORANTES

O objetivo com o uso dos mucolíticos e expectorantes é melhorar a eliminação da secreção das vias aéreas, em situações como exacerbação da bronquite. Esses medicamentos apresentam utilização bastante restrita. Em pacientes com distúrbios neuromusculares, agentes expectorantes são inefetivos e não devem ser prescritos.

Atualmente, encontram-se disponíveis muitas preparações comerciais, com diversas substâncias com suposta ação farmacológica e diversas associações entre elas. As evidências clínicas são escassas para a maioria. A solução salina hipertônica e erdosteína, quando usadas por período curto de tempo, demonstraram melhora na eliminação das secreções em pacientes com DPOC. Uma revisão sistemática mostrou diminuição das exacerbações e duração da internação em pacientes com DPOC que utilizaram N-acetilcisteína. Entretanto, nessa revisão havia trabalhos que não eram randomizados e controlados contra placebo, tornando os resultados discutíveis. Além desses dois fármacos com benefício demonstrado, abordaremos o ambroxol, a bromexina, a carbocisteína e a guaifenesina pela frequência de sua utilização.

Ambroxol

Genérico. Cloridrato de ambroxol.
Apresentações. Xpe de 120 mL com 3 (infantil) ou 6 (adulto) mg/mL.
Nomes comerciais. Ambroflux®, Ambrol®, Anabron®, Benetoss®, Broncoflux®, Bronxol®, Fluibron®, Mucibron®, Mucoalgin®, Mucolin®, Mucosolvan®, Pulmosan®, Spectoflux®, Surfactil®.
Apresentações. Xpe de 100 ou 120 mL com 3 mg/mL (infantil); xpe de 100 ou 120 mL com 6 mg/mL; xpe de 120 mL com 15 ou 30 mg/mL; flaconete com 2 mL; cpr de 30 mg; pastilhas com 20 mg; fr gts de 50 mL com 7,5 mg/mL.
Usos. Afecções broncopulmonares agudas ou crônicas com secreção abundante.
Contraindicações. Hipersensibilidade aos componentes da fórmula.

Posologia

- Crianças de 2-5 anos: 7,5 mg, 2x/dia.
- Crianças de 6-12 anos: 15 mg, 2-3x/dia.

- Crianças > 12 anos e adultos: 15-30 mg, 3x/dia.

Modo de administração. O xarope é para administração VO. As gotas podem ser administradas VO ou serem inaladas.
Parâmetros farmacocinéticos. Informação não disponível na literatura consultada.
Ajuste para função hepática e renal. Informação não disponível na literatura consultada.
Efeitos adversos. Náuseas, vômitos, dispepsia, diarreia, reações alérgicas e *rash*.
Interações. Não foram relatadas interações medicamentosas significativas.
Gestação e lactação. Evitar o uso na gestação. É secretado no leite materno, não recomendado na lactação.

Comentários

- O fabricante não recomenda o uso em crianças menores de 2 anos.
- O xarope contém açúcar.

Bromexina

Genérico. Cloridrato de bromexina.
Apresentações. Xpe de 120 mL com 4 (infantil) ou 8 (adulto) mg/5mL.
Nomes comerciais. Bisolvon®, Bispect®.
Apresentações. Xpe de 120 mL com 4 mg/5 mL (infantil); xpe de 120 mL com 8 mg/5 mL; fr gts de 50 mL com 2 mg/mL.
Usos. Afecções broncopulmonares agudas ou crônicas com secreção abundante.
Contraindicações. Hipersensibilidade aos componentes da fórmula.

Posologia

- Crianças de 2-6 anos: 4 mg, 2x/dia ou 2 mg, 3x/dia.
- Crianças de 6-12 anos: 4 mg, 3x/dia.
- Crianças > 12 anos e adultos: 8 mg, 3x/dia.

Modo de administração. O xarope é para administração VO. As gotas podem ser administradas VO ou inaladas.

Parâmetros farmacocinéticos

- Início de ação: 5 h.

Ajuste para função hepática e renal. Informação não disponível na literatura consultada.
Efeitos adversos. Podem ocorrer lesões de pele e mucosas, náuseas, vômitos, diarreia, reações alérgicas.
Interações. Não foram relatadas interações medicamentosas significativas.
Gestação e lactação. Evitar o uso na gestação. É secretado no leite materno, não recomendado na lactação.

Comentários

- O fabricante não recomenda o uso em crianças menores de 2 anos.
- O xarope contém açúcar.

Carbocisteína

Genérico. Carbocisteína.
Apresentações. Xpe de 100 mL com 20 (infantil) ou 50 (adulto) mg/mL; fr-solução oral de 20 mL com 50 mg/mL.
Nomes comerciais. Carbofan®, Carbotoss®, Carbocin®, Mucofan®, Mucoflux®, Mucolab®, Mucolitic®, Mucotoss®.
Apresentações. Xpe de 100 mL com 20 (infantil) ou 50 (adulto) mg/mL; fr-solução oral de 20 mL com 50 mg/mL; env com pó granulado, 4 g, contém 250 mg de carbocisteína.
Usos. Afecções broncopulmonares agudas ou crônicas com secreção abundante.
Contraindicações. Úlcera péptica.

Posologia

- Crianças de 2-5 anos: 62,5-125 mg, 4x/dia.

- Crianças de 6-12 anos: 250 mg, 3x/dia.
- Crianças > 12 anos e adultos: 750 mg, 3x/dia; reduzir a dose quando uma resposta significativa for alcançada.

Modo de administração. Todas as formulações são para administração VO.
Parâmetros farmacocinéticos. Não disponível na literatura consultada.
Ajuste da dose conforme função hepática e renal. Informação não disponível na literatura consultada.
Efeitos adversos. Náuseas, vômitos, diarreia, dispepsia, sangramento digestivo, erupção cutânea e reações alérgicas.
Interações. Não foram relatadas interações medicamentosas significativas.
Gestação e lactação. Uso não estudado na gestação e lactação, não usar nessas situações.

Comentários

- O fabricante não recomenda o uso em crianças menores de 2 anos.
- O xarope contém açúcar.

Erdosteína

Nomes comerciais. Erdotin®, Flusten®.
Apresentações. Cps de 300 mg; envelopes de 225 mg.
Usos. Afecção das vias aéreas (como rinite, sinusite, bronquite, laringofaringite, exacerbação da bronquite crônica) com secreção abundante.
Contraindicações. Hipersensibilidade a qualquer componente da formulação.
Posologia. 1 cápsula, 2 x/dia; 1 envelope (dissolver em meio copo de água), 2-3x/dia.
Parâmetros farmacocinéticos. A erdosteína possui, em estado natural, dois grupamentos tiol bloqueados, isto é, protegidos da oxidação. Isso confere à molécula uma maior tolerância gástrica. A erdosteína pode ser considerada como uma pró-droga, pois sua atividade manifesta-se essencialmente após exposição às enzimas microssomais hepáticas. Após a passagem hepática, a erdosteína é transformada em três metabólitos. Essa transformação libera os dois grupamentos tiol. Os metabólitos II e III possuem um metabolismo mais lento do que a erdosteína e que o metabólito I. Isso proporciona ao produto um maior tempo de ação, permitindo duas tomadas diárias.
Ajuste para função renal e hepática. Na IH e na IR graves (DCE < 25 mL/min), a dose recomendada diária deverá ser reduzida à metade.
Efeitos adversos. Epigastralgia e náuseas quando em altas doses (> 1.200 mg/dia).
Interações. Sem interações medicamentosas descritas.
Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação. Evitar durante a lactação.

Comentários

- Deve ser administrado com cautela em pacientes com úlcera gastroduodenal.

Guaifenesina

Genérico. Guaifenesina.
Apresentações. Fr de 120 mL com 200 mg/15 ou 12,5 mL.
Nomes comerciais. Dimetapp®, Glyteol xpe®, Xarope Vick®, Xarope Vick Mel®.
Apresentações. Xpe de 100 ou 150 mL com 200 mg/15 mL; xpe de 120 ou 240 mL com 200 mg/12,5 mL.
Associações. Adegrip® (drg com cafeína, dipirona, vit C e guaifenesina), Aeroflux® (solução com salbutamol, citrato de sódio e guaifenesina), Alergo filinal® (xpe com aminofilina, difenidramina e guaifenesina), Ikaflux® (xpe com iodeto de potássio e guaifenesina), Tiratosse® (xpe com oxomemazina, paracetamol e guaifenesina), Toplexil® (xpe com oxomemazina, paracetamol e guaifenesina).

Usos. Afecção das vias aéreas (como rinite, sinusite, bronquite, laringofaringite e exacerbação da bronquite crônica) com secreção abundante.
Contraindicações. Hipersensibilidade aos componentes da fórmula.

Posologia

- Crianças de 6 meses-2 anos: 25-50 mg, 6x/dia.
- Crianças de 2-5 anos: 50-100 mg, 6x/dia.
- Crianças de 6-11 anos: 100-200 mg, 6x/dia.
- Crianças > 12 anos e adultos: 200-400 mg, 6x/dia.

Modo de administração. VO.
Parâmetros farmacocinéticos. Informação não disponível na literatura consultada.
Ajuste para função hepática e renal. Informação não disponível na literatura consultada.
Efeitos adversos. Tontura, cefaleia, *rash*, náuseas, vômitos, diarreia, desconforto abdominal.
Interações. Não foram descritas interações medicamentosas significativas.
Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação. A secreção no leite materno é desconhecida; usar com cautela na lactação.

N-acetilcisteína

A N-acetilcisteína atua como expectorante e fluidificante das secreções respiratórias. Sua ação se dá pela ruptura das moléculas que constituem o muco em moléculas menores, mais fáceis de serem eliminadas. Além disto, a N-acetilcisteína é um antioxidante (inibe os efeitos da oxidação) direto e indireto, que protege o organismo da ação dos radicais livres. Devido a essa mesma ação antioxidante, a N-acetilcisteína também é indicada nas intoxicações por paracetamol (acetaminofeno).

Genérico. Acetilcisteína.
Apresentações. Envelope granulado com 100, 200 e 600 mg/5 g; xpe de 100, 120 ou 150 mL com 20 ou 40 mg/mL; amp solução injetável 10% de 3 mL.
Nomes comerciais. Bromuc®, Cetilplex®, Flucistein®, Fluicis®, Fluimucil®, Mucocetil® e NAC®.

Apresentações. Granulado em envelope (contém açúcar); cpr efervescente (contém fenilalanina) de 100, 200 e 600 mg; xpe de 100, 120 ou 150 mL com 20 e 40 mg/mL; amp solução injetável 10% em 3 mL.
Usos. Afecção das vias aéreas (como rinite, sinusite, bronquite, laringofaringite, exacerbação da bronquite crônica) com secreção abundante. Também é usado na intoxicação acidental ou voluntária por paracetamol e na prevenção de nefrotoxicidade secundária à exposição a contraste endovenoso (em investigação).
Contraindicações. Hipersensibilidade a qualquer componente da formulação.

Posologia

- Mucolítico em adultos: 600 mg ao dia, de preferência à noite.
- Prevenção da nefrotoxicidade ao contraste: 600-1.200 mg, 2x/dia, por 2 dias, iniciando 1 dia antes do procedimento.
- Intoxicação pelo paracetamol (VO): 140 mg/kg seguido por doses de 70 mg/kg a cada 4 horas; deve ser administrado até que os níveis de paracetamol sejam indetectáveis no sangue ou não haja evidência de hepatotoxicidade.
- (EV): 150 mg/kg infundido em 1 hora, após iniciar infusão de manutenção de 50 mg/kg por 4 horas e, a seguir, outra de 100 mg/kg por 16 horas.

Parâmetros farmacocinéticos. Seu efeito fluidificante se manifesta após 3 a 4 horas do início do tratamento. Liga-se a proteínas plasmáticas a uma taxa de 83%. A excreção é urinária.

Ajuste para função renal e hepática. Não é necessário ajuste da dose.

Efeitos adversos. Deve-se controlar rigorosamente, durante o tratamento, os pacientes portadores de asma; se ocorrer broncoespasmo, o tratamento deverá ser suspenso imediatamente.

Interações. Sem interações medicamentosas descritas; outros medicamentos não devem ser misturados na solução de N-acetilcisteína.

Gestação e lactação. Categoria de risco B na gestação. Usar com cautela na lactação.

Comentários

- Ao abrir o frasco de N-acetilcisteína, nota-se o odor sulfuroso, característico do medicamento.

REFERÊNCIAS

Bolser DC, Davenport PW. Codeine and cough: an ineffective gold standard. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2007;7(1):32-6.

Bolser DC. Cough supressant and pharmacologic protussive therapy. ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2006;129(1 Supll):238S-49S.

Lacy CF, Armstrong LL, Goldman MP, Lance LL. Drug information handbook international. 17th ed. Ohio: Lexi-Comp.; 2008-2009.

Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. II Consenso Brasileiro sobre Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC). J Bras Pneumol. 2004;30(Supl 5):S1-S42.

Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. II Diretrizes Brasileiras no Manejo da Tosse Crônica. J Bras Pneumol. 2006;32(Supl 6):S403-S446.

47 BRONCODILATADORES, CORTICOIDES INALATÓRIOS E OUTROS MEDICAMENTOS USADOS EM PNEUMOLOGIA

Denise Rossato Silva
Marli Maria Knorst

As principais doenças pulmonares que evoluem com obstrução do fluxo aéreo são a asma e a doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC).

A asma é uma doença crônica das vias aéreas, com alta prevalência, caracterizada por:

1. obstrução do fluxo aéreo reversível (embora não completamente em alguns pacientes) de maneira espontânea ou com tratamento;
2. inflamação das vias aéreas, na qual muitas células têm um papel importante, em particular os mastócitos e os eosinófilos;
3. aumento da reatividade das vias aéreas a uma variedade de estímulos (hiper-responsividade brônquica); e
4. episódios recorrentes de sibilância, dispneia, aperto no peito e tosse, particularmente à noite e pela manhã ao acordar. Os fatores desencadeantes são diversos, mas destacam-se as infecções de vias aéreas e exposição aos alérgenos ambientais.

O adequado manejo dos pacientes com diagnóstico de asma inclui a identificação e as medidas para evitar os fatores desencadeantes das crises. As medidas farmacológicas incluem principalmente os anti-inflamatórios (sobretudo os corticoides inalatórios) de forma regular e os broncodilatadores (principalmente os agonistas β2 de curta ação) de resgate para alívio dos sintomas (i. e., se necessário). Outras classes farmacológicas estão disponíveis e serão abordadas mais adiante.

Em geral, inicia-se com doses mais altas para controle mais rápido da doença, posteriormente diminuindo a medicação até a menor dose que controle os sintomas. Se os sintomas recorrerem, deve-se aumentar novamente para a dose anterior. As principais variáveis que devem ser aferidas para indicar se a asma está sob controle são os sintomas (tosse, dispneia, sibilância, aperto no peito), sintomas norturnos, limitação da atividade física ou da vida diária pela asma, quantidade de uso do agonista β2 de resgate e as medidas da função pulmonar (por espirometria no laboratório de função pulmonar ou pela medida do pico de fluxo expiratório – PFE em casa).

A DPOC se caracteriza pela presença de obstrução crônica do fluxo aéreo, que é persistente, mas que pode ser parcialmente reversível. A obstrução resulta de alterações estruturais nas vias aéreas condutoras (bronquite) ou no parênquima pulmonar (enfisema). Com a evolução da obstrução, o paciente passa a apresentar dispneia progressiva, que interfere na execução de atividades e pode ser incapacitante. Os broncodilatadores são a base do tratamento da DPOC. O grau da dispneia e da intolerância ao exercício são os principais fatores que orientarão a intensidade do tratamento. Nos casos de sintomas leves, é recomendado o uso de broncodilatadores de acordo com a necessidade (p. ex., antes de exercícios). A persistência dos sintomas é um indicativo para o uso regular de broncodilatadores; para controle adequado dos sintomas, pode ser necessário o aumento de dose ou associação de diferentes classes de medicamentos. Nos pacientes com maior comprometimento funcional e infecções de repetição no último ano, a associação de um corticoide inalatório pode ser considerada.

Os corticosteroides sistêmicos (não abordados neste capítulo) não são recomendados no tratamento de manutenção da asma ou da DPOC, sendo reservados para o tratamento das crises de asma e exacerbações da DPOC.

A via de administração preferencial para os medicamentos usados em doenças respiratórias é a inalatória, pela ação direta nas vias aéreas e menor incidência de efeitos colaterais. Diferentes dispositivos estão disponíveis para administração de medicamentos inalatórios, como nebulização, aerossol (*sprays*) e dispositivos para inalação de pó seco, dependendo do tipo de produto e do fabricante. O uso de aerocâmara (espaçador) com os aerossóis é importante, pois melhora a sincronização da aplicação e o aproveitamento do medicamento e reduz os efeitos adversos.

BRONCODILATADORES

Os broncodilatadores são a base do tratamento sintomático das doenças pulmonares obstrutivas. Estão disponíveis duas classes principais de broncodilatadores inalatórios: os agonistas β2 e os anticolinérgicos, ambos com formulações de ação curta e prolongada (Tabs. 47.1 e 47.2).

Os broncodilatadores aliviam a dispneia, reduzem a hiperinsuflação, melhoram a capacidade de exercício, diminuem as exacerbações e melhoram a qualidade de vida dos pacientes com DPOC. Nos pacientes com asma, os broncodilatadores melhoram o fluxo aéreo e podem normalizar os valores espirométricos.

No tratamento de manutenção da DPOC, podem ser utilizadas as duas classes de broncodilatadores, de forma isolada ou em combinação, de acordo com a intensidade dos sintomas; na exacerbação da doença, o tratamento broncodilatador é intensificado, ao mesmo tempo em que outras medidas podem ser implementadas.

No tratamento do paciente sintomático com asma, o broncodilatador indicado é o agonista β2. Entretanto, na crise asmática, o broncodilatador anticolinérgico de ação curta pode ser associado ao agonista β2.

Agonistas β2

Os broncodilatadores agonistas β2 (β-adrenérgicos) são potentes e seguros e atuam abrindo os canais de potássio e aumentando o AMP cíclico. Eles estão disponíveis em formulações de ação curta (salbutamol ou fenoterol), de ação intermediária (terbutalina – somente injetável) e de ação prolongada (formoterol ou salmeterol).

Agonistas β2 inalatórios de ação curta

São os medicamentos de escolha para alívio dos sintomas de broncoespasmo durante as exacerbações agudas de asma e para profilaxia do broncoespasmo induzido por exercício. O aumento da necessidade de agonistas β2 inalatórios de curta duração é um sinal de descontrole da asma.

Para pacientes com DPOC, com limitação leve ao fluxo aéreo e sintomas intermitentes, o uso de agonistas β2 de curta ação alivia os sintomas e melhora a capacidade de exercício. Estão disponíveis o salbutamol, o fenoterol (curta) e a terbutalina (intermediária).

Fenoterol

Genérico. Bromidrato de fenoterol.
Apresentação. Xpe fr de 120 mL com 0,25 ou 0,5 mg/mL; fr gts de 20 mL com 5 mg/mL.
Nomes comerciais. Berotec®, Duovent® (com brometo de ipratrópio).
Apresentações. Aerossol pressurizado com 100 μg por jato (2 mg/mL, 10 mL, 200 doses) e 200 μg (4 mg/mL, 15 mL, 300 doses); solução 0,5% para nebulização com 5 mg/mL.
Usos. Asma no tratamento da crise e/ou manutenção; DPOC no tratamento de exacerbações e/ou manutenção.
Contraindicações. Pacientes com arritmia cardíaca associada com taquicardia, taquicardia causada por intoxicação digitálica ou que apresentem resposta incomum às aminas simpaticomiméticas. Cardiomiopatia obstrutiva hipertrófica.

Posologia

- Aerossol pressurizado: 100-200 μg, a cada 4-6 horas.
- Nebulização: 8 a 10 gts em 3 a 4 mL de soro fisiológico (SF) 0,9%, a cada 4, 6 ou 8 horas.
- Na crise: aerossol pressurizado 4-8 jatos com espaçador, a cada 15 min, na primeira hora, e, após, a cada 1-4 horas.
- Nebulização: 10 gts, a cada 15 min, na primeira hora, e, após, a cada 1-4 horas.

Modo de administração. Inalação.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Início de ação*: 5 min.
- *Pico de ação*: 30-60 min.
- *Duração de ação*: 3-4 h (até 6-8 h).

Ajuste para função renal e hepática. Não é necessário ajuste de dose.
Efeitos adversos. Cefaleia (até 12%), tremor (32%) e taquicardia (até 21%) são frequentemente observados. Frequência > 10%: hiperglicemia e hipocalemia. Frequência de 1-10%: palpitações, tontura, nervosismo, cãibras, irritação faríngea e tosse. Frequência < 1%: agitação, reação

alérgica, arritmia, broncoespasmo paradoxal, hipertensão, prurido, *rash*, distúrbios do sono, urticária e vômitos.

Interações. Os bloqueadores β-adrenérgicos (especialmente os não seletivos) antagonizam os efeitos dos agonistas β2 (fenoterol) e podem produzir broncoespasmo grave. O fenoterol potencializa as alterações eletrocardiográficas e/ou hipocalemia, resultantes da administração de diuréticos de alça ou de tiazídicos. Há diminuição na concentração sérica de digoxina e aumento da toxicidade com inibidores da monoaminoxidase ou antidepressivos tricíclicos.

Gestação e lactação. A segurança e a eficácia não estão estabelecidas na gestante. Devido ao potencial dos agonistas β2 de interferirem na contratilidade uterina, o uso deve ser restrito aos casos em que o benefício supera os potenciais riscos. Não é recomendado na lactação.

Comentários

- Os broncodilatadores agonistas β2 devem ser usados com cautela em pacientes com insuficiência ou arritmia cardíaca, suscetíveis ao prolongamento do intervalo QT, hipertensão, com desordens convulsivas, glaucoma, hipertireoidismo e diabete melito.
- Pode ocorrer hipocalemia importante como resultado da terapia com agonistas β2, principalmente quando administrados por via parenteral ou por nebulização.
- Recomenda-se um cuidado especial, principalmente no tratamento da asma grave, pois esse efeito pode ser potencializado pelo tratamento concomitante com derivados xantínicos, esteroides, diuréticos e por hipoxia. Nessas circunstâncias, recomenda-se a monitoração dos níveis séricos de potássio.
- Idosos são mais suscetíveis aos efeitos adversos, portanto o tratamento deve ser iniciado com posologia reduzida.
- A tolerância é um efeito potencial que pode ocorrer quando o broncodilatador agonista β2 é usado cronicamente.
- O maior impacto clínico da tolerância é a indução de superdosagem.

Salbutamol

Genérico. Sulfato de salbutamol.

Apresentação. Fr-xpe de 120 mL com 0,4 mg/mL.

Farmácia popular. Salbutamol (sulfato).

Apresentações. Cpr de 2 mg; fr de 120 ou 125 mL xpe com 2 mg/5 mL.

Nomes comerciais. Aerolin®, Aerojet®, Combivent® (associado com brometo de ipratrópio).

Apresentações. Aerossol pressurizado (100 μg de sulfato de salbutamol por jato, fr com 200 doses); solução para nebulização (10 mL com 5 μg/mL); cpr de 4 mg; injeção de 0,5 μg; fr de 120 ou 125 mL xoe com 2 mg/5mL.

Usos. No tratamento da crise e/ou manutenção da asma; no tratamento de exacerbações e/ou manutenção da DPOC; na prevenção do broncoespasmo induzido pelo exercício.

Contraindicações. Pacientes com arritmia cardíaca associada com taquicardia, taquicardia causada por intoxicação digitálica ou que apresentem resposta incomum às aminas simpaticomiméticas.

Posologia

- Aerossol pressurizado: 100-200 μg, a cada 4-6 horas.
- Nebulização: 8-10 gts em 3-4 mL de SF a 0,9%, a cada 4-6 horas.
- Na crise: aerossol pressurizado, 4-8 jatos com espaçador, a cada 15 min, na primeira hora, e, após, a cada 1-4 horas.
- Nebulização: 10 gts, a cada 15 min, na primeira hora, e, após, a cada 1-4 horas.

Modo de administração. Inalação.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Início de ação*: 3-5 min.
- *Pico de ação*: 30-60 min.
- *Duração de ação*: 3-4 h (até 6-8 h).
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: 10%.
- *Biotransformação:* A fração depositada nas vias aéreas é absorvida pelos tecidos pulmonares e atinge a circulação, não sendo metabolizada pelos pulmões. Ao alcançar a circulação sistêmica, o fármaco se torna vulnerável ao metabolismo hepático.
- *Meia-vida (EV)*: 4-6 h.
- *Eliminação*: na urina e, em menor extensão, nas fezes.

Ajuste para função renal e hepática. Não é necessário ajuste de dose.

Efeitos adversos. Os efeitos adversos mais comuns são tremores, taquicardia e palpitações. Outros efeitos são menos frequentes.

- *Cardiovasculares:* angina, fibrilação atrial, desconforto torácico, extrassístoles e hipertensão.
- *Sistema nervoso central:* tontura, cefaleia, insônia, irritabilidade, nervosismo e pesadelos.
- *Dermatológicos:* angioedema, eritema multiforme, *rash*, síndrome de Stevens-Johnson e urticária.
- *Endocrinológicos e metabólicos:* hipocalemia e hiperglicemia.
- *Gastrintestinais:* diarreia, boca seca, gastrenterite, náuseas e vômitos.
- *Geniturinário:* dificuldade de micção.
- *Neuromuscular:* cãibras e fraqueza.
- *Respiratórios:* exacebação de asma, broncoespasmo, tosse, epistaxe, laringite e irritação/edema da orofaringe.
- *Outros:* reações alérgicas, linfadenopatia, otite média e vertigem.

Interações. Os bloqueadores β-adrenérgicos (especialmente os não seletivos) antagonizam os efeitos dos agonistas β2 (salbutamol) e podem produzir broncoespasmo. Os broncodilatadores agonistas β2 potencializam as alterações eletrocardiográficas e/ou hipocalemia, resultantes da administração de diuréticos de alça ou de tiazídicos. Eles causam diminuição na concentração sérica da digoxina e aumento da toxicidade dos inibidores da monoaminoxidase ou dos antidepressivos tricíclicos. O uso simultâneo de halotano pode aumentar o risco de arritmias graves. Carbamazepina, nevirapina, fenobarbital, fenitoína e rifampicina podem diminuir os efeitos do salbutamol.

Gestação e lactação. Categoria de risco C na gravidez. Não é fato conhecido se o salbutamol no leite materno tem efeito prejudicial ao neonato.

Comentários

- Os broncodilatadores agonistas β2 devem ser usados com cautela em pacientes com insuficiência ou arritmia cardíaca, suscetíveis ao prolongamento do intervalo QT, hipertensão, com desordens convulsivas, glaucoma, hipertireoidismo e diabete melito.
- Pode ocorrer hipocalemia potencialmente grave como resultado da terapia com agonistas β2, principalmente quando administrados por via parenteral ou por nebulização.
- Recomenda-se um cuidado especial, principalmente no tratamento da asma grave, pois esse efeito pode ser potencializado pelo tratamento concomitante com derivados xantínicos, esteroides, diuréticos e por hipoxia. Nessas circunstâncias, recomenda-se a monitoração dos níveis séricos de potássio.
- Idosos são mais suscetíveis aos efeitos adversos, portanto o tratamento deve ser iniciado com posologia reduzida.
- A tolerância é um efeito potencial que pode ocorrer quando o broncodilatador agonista β2 é usado cronicamente.

- O maior impacto clínico da tolerância é a indução de superdosagem.

Terbutalina

Genérico. Sulfato de terbutalina.
Apresentações. Amp de 1 mL com 0,5 mg; fr-xpe de 100 mL com 0,3 mg/mL.
Nome comercial. Terbutil®.
Apresentação. Ampola de 0,5 mg.
Usos. Crises asmáticas graves. Também está indicado para o relaxamento uterino no trabalho de parto prematuro não complicado.
Contraindicações. Pacientes com arritmia cardíaca associada com taquicardia, taquicardia causada por intoxicação digitálica ou que apresentem resposta incomum às aminas simpaticomiméticas. Casos de infecção uterina, pré-eclâmpsia grave, placenta prévia, hemorragia antes do parto, compressão do cordão umbilical e qualquer outra condição da mãe ou do feto que contraindique o prolongamento da gravidez.
Posologia. 0,25 μg, a cada 20 minutos, por três doses.
Modo de administração. A apresentação parenteral é para uso SC. O xarope é para administração VO.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Início de ação*: 6-15 min.
- *Biotransformação*: metabolismo hepático.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: 25%.
- *Meia-vida*: 11-16 h.
- *Eliminação*: urina.

Ajuste para função renal e hepática. Sem informação na insuficiêcia hepática (IH). Depuração de creatinina endógena (DCE) 10-50 mL/minuto: administrar 50% da dose. DCE < 10 mL/minuto: evitar o uso.
Efeitos adversos. > 10%: nervosismo, hiperglicemia e hipocalemia. 1-10%: taquicardia, hipertensão, tontura, cefaleia, insônia, boca seca, náusea, vômito, câibras, fraqueza e sudorese. < 1%: arritmia, dor torácica, hipocalemia e broncoespasmo paradoxal.
Interações. Os bloqueadores β-adrenérgicos antagonizam os efeitos dos agonistas β2 e podem produzir broncoespasmo grave. Potencializam as alterações eletrocardiográficas e/ou hipocalemia, resultantes da administração de diuréticos de alça ou de tiazídicos. Causam diminuição na concentração sérica de digoxina e aumento da toxicidade dos inibidores da monoaminoxidase e dos antidepressivos tricíclicos.
Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação. Pode ser usada na lactação.

Comentários

- Usar com cautela em pacientes com insuficiência ou arritmia cardíaca, suscetíveis ao prolongamento do intervalo QT, hipertensão, com distúrbios convulsivos, hipertireoidismo e diabete melito.
- Reduzir a posologia e monitorar efeitos adversos em indivíduos idosos.

Agonistas β2 de ação prolongada

Os agonistas β2 de ação prolongada (BAAP) são utilizados em associação aos corticoides inalatórios (CI) em pacientes acima de 4 anos, quando estes forem insuficientes para promover o controle da asma. A associação dos BAAP ao CI pode ser utilizada como terapia inicial da asma classificada como moderada ou grave. A adição dos BAAP aos CI reduz o tempo para obtenção do controle da doença. A monoterapia com BAAP deve ser sempre evitada na asma.

Os BAAP estão indicados no tratamento de pacientes com DPOC que apresentem dispneia contínua e limitação do fluxo aéreo moderada, grave ou muito grave. Estão disponíveis, no Brasil, o formoterol e o salmeterol.

Salmeterol

Nomes comerciais. Serevent®, Serevent Diskus®, Seretide® (associado com fluticasona).
Apresentações. Aerossol com 25 μg com 60 doses (Serevent®); 50 μg com 60 doses (Serevent Diskus®); 50 μg de salmeterol + 100, 250 ou 500 μg de fluticasona (Seretide Diskus®; 25 μg de salmeterol + 50, 125 ou 250 μg de fluticasona (Seretide Spray®).
Usos. No tratamento de manutenção da asma e da DPOC.
Contraindicação. Hipersensibilidade ao fármaco ou aos seus componentes.
Posologia. 25-50 μg, a cada 12 horas.
Modo de administração. Inalação.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Início de ação*: 30-48 min na asma; ~2 h na DPOC.
- *Pico de ação*: 2-4 h na asma; 3,27-4,75 h na DPOC.
- *Duração de ação*: 12 h.
- *Biotransformação*: metabolismo hepático.
- *Meia-vida*: 5,5 h.
- *Eliminação*: fezes (60%) e urina (25%).

Ajuste para função renal e hepática. Não é necessário ajuste de dose.
Efeitos adversos. > 10%: cefaleia (13-17%), dor muscular/articular (1-12%). 1-10%: hipertensão, edema, tontura, distúrbio do sono, febre, ansiedade, *rash*, dermatite de contato, eczema, urticária, fotodermatite, hiperglicemia, náusea, dispepsia, candidíase orofaríngea, xerostomia, cãibras, parestesias, artralgias, traqueíte/bronquite, faringite, tosse, sinusite, rinite, congestão nasal e asma. < 1%: exacerbação da asma, reação anafilática, angioedema, arritmia, fibrilação atrial, broncoespasmo, catarata, síndrome de Cushing, depressão, dispneia, equimose, edema (facial, orofaringe), glaucoma, redução da velocidade de crescimento em crianças/adolescentes, hipertensão, hipocalemia, hipotireoidismo, aumento da pressão intraocular, irritação laríngea, irregularidade menstrual, osteoporose, taquicardia supraventricular, síncope, tremor, candidíase vaginal e taquicardia ventricular.
Interações. A utilização excessiva de salmeterol, se o doente também estiver medicado com outros agonistas β-adrenérgicos, com teofilina ou com outras metilxantinas, pode conduzir a efeitos cardíacos adversos. O salmeterol pode ainda interferir com inibidores da MAO (enzima monoaminoxidase) e antidepressivos tricíclicos, com o risco de efeitos cardiovasculares adversos graves.
Gestação e lactação. Categoria de risco C na gravidez. Usar com cautela na lactação.

Comentários

- Usar com cautela em pacientes com doença cardiovascular (arritmias, hipertensão, insuficiência cardíaca congestiva – ICC), diabete, glaucoma, hepatopatia, hipertireoidismo, distúrbios convulsivos e hipocalemia.

Formoterol

Nomes comerciais. Alenia® (formoterol + budesonida cps de 6/100, 6/200 e 12/400 μg), Fluir®, Foradil®, Foraseq® (formoterol + budesonida cps de 12/200 e 12/400 μg), Formocaps®, Formare®, Oxis turbo®, Symbicort® (formoterol + budesonida cps de 6/100, 6/200 e 12/400 μg).
Apresentações. 30 ou 60 cps de 2 μg. Formare®: 30 cps com 12 μg. Oxis turbo®: 60 jatos com 6 e 12 μg cada.
Usos. No tratamento de manutenção da asma e da DPOC.
Contraindicação. Hipersensibilidade aos componentes da fórmula.
Posologia. 6-12 μg, a cada 12 horas.
Modo de administração. Inalação.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Início de ação*: 3 min.
- *Duração de ação*: 12 h.
- *Biotransformação*: metabolismo hepático.
- *Meia-vida*: 10-14 h.
- *Eliminação*: urina.

Ajuste para função renal e hepática. Não é necessário ajuste de dose.
Efeitos adversos. > 10%: infecção viral (17%). 1-10%: dor torácica, ansiedade, tontura, febre, insônia, disfonia, *rash*, dor abdominal, dispepsia, gastrenterite, náusea, xerostomia, exacerbação de asma, bronquite, faringite, sinusite e dispneia. < 1%: reações anafiláticas, angina, arritmia, hiperglicemia, hipertensão, hipocalemia e acidose metabólica.
Interações. Betabloqueadores não seletivos podem diminuir os efeitos dos agonistas β2.
Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação. Usar com cautela na lactação.

Comentários

- Usar com cautela em pacientes com doença cardiovascular (arritmia, hipertensão, ICC), diabete, glaucoma, hipertireoidismo, hipocalemia e distúrbios convulsivos.

Anticolinérgicos inalatórios

O brometo de ipratrópio é um antagonista inespecífico dos receptores muscarínicos. Pode ser usado no tratamento das exacerbações graves de asma, associado a um agonista β2 de curta duração ou em sua substituição, no caso de efeitos adversos como taquicardia e arritmia cardíaca. Podem ser usados em pacientes que não suportam os tremores de extremidades causados pelos agonistas β2.

O ipratrópio e o salbutamol são igualmente efetivos com relação à broncodilatação, ao alívio de sintomas e às taxas de falha de tratamento e podem ser usados como primeira alternativa no tratamento da DPOC leve.

O brometo de tiotrópio é um anticolinérgico de longa duração, com seletividade farmacocinética para os receptores muscarínicos M1 e M3, permitindo sua utilização em dose única diária. Reduz o número de exacerbações e hospitalizações e melhora a qualidade de vida relacionada ao estado de saúde, comparado com placebo e ipratrópio. É um fármaco mais seguro, pois sendo sua única apresentação em pó, leva a menor risco de contato direto com os olhos, diminuindo a possibilidade do aparecimento de glaucoma.

Formoterol, salmeterol e tiotrópio têm um pico de efeito broncodilatador equivalente. Logo, o tratamento da DPOC pode ser iniciado tanto com um agonista β2, quanto com um anticolinérgico de ação prolongada, já que não há evidência que sugira diferenças clinicamente significativas entre essas duas classes farmacológicas.

Brometo de ipratrópio

Genérico. Brometo de ipratrópio.
Apresentação. Solução para nebulização 0,25 mg/mL com 20 mL.
Nomes comerciais e apresentações. Ares®, Atrovent® (aerossol com 0,020 mg/dose – 15 mL), Bromovent®, Combivent® (ipratrópio/salbutamol: 20/120 μg – 10 mL), Duovent® (ipratrópio/fenoterol: 0,8/2 mg/mL – 15 mL).
Usos. Asma no tratamento da crise. DPOC no tratamento de exacerbações e/ou manutenção.
Contraindicações. Não deve ser usado por pacientes com hipersensibilidade à atropina ou a seus derivados e/ou a quaisquer componentes da fórmula. Também não deve ser usado por pacientes com história de hipersensibilidade (sensibilidade excessiva) à lecitina de soja ou a produ-

tos alimentícios correlatos, como soja e amendoim. Esses pacientes podem utilizar solução para inalação, livre de lecitina de soja.

Posologia. 2 jatos ou 40 gts, a cada 4-6 horas.

Modo de administração. Inalação.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Início de ação*: 1-3 min.
- *Pico de ação*: 1,5-2 h.
- *Duração de ação*: 4 h.

Obs.: quinze por cento da dose inalada atinge as vias aéreas inferiores.

Ajuste para função renal e hepática. Não é necessário ajuste de dose.

Efeitos adversos. Relataram-se reações alérgicas, tais como *rash* cutâneo, angioedema de língua, de lábios e de face, urticária, laringoespasmo e reações anafiláticas com recorrência positiva, em alguns casos. Muitos pacientes têm um histórico de alergia a outras drogas e/ou alimentos, incluindo a soja. Além disso, observaram-se as seguintes reações: aumento da frequência cardíaca, palpitações, taquicardia supraventricular e fibrilação atrial, distúrbios na acomodação visual, enjoo e retenção urinária. O risco de retenção urinária pode ser aumentado em pacientes com uropatia obstrutiva preexistente. Como ocorre com outras terapias, observou-se a ocorrência de tosse, de irritação local e de broncoespasmo induzido por inalação. As reações desagradáveis não respiratórias mais comuns foram constipação, diarreia e vômito, cefaleia e boca seca.

Interações. Substâncias como fenoterol, salbutamol, terbutalina e derivados da xantina podem tornar mais forte o efeito broncodilatador do ipratrópio. O risco de glaucoma agudo em pacientes com história de glaucoma de ângulo fechado (ver "Comentários") pode aumentar com o uso simultâneo de ipratrópio e agonistas β2 como o salbutamol.

Gestação e lactação. Categoria de risco B na gestação. Usar com cautela em mulheres que estejam amamentando.

Comentários

- A solução para inalação contém o cloreto de benzalcônio e o edetato diidratado dissódico. Esses componentes podem causar broncoconstrição em alguns pacientes.
- Pacientes com predisposição a desenvolver glaucoma de ângulo fechado, obstrução do colo da bexiga ou hiperplasia da próstata devem usar ipratrópio com prudência.
- Os pacientes com predisposição ao glaucoma devem proteger especificamente os olhos, por exemplo, usando a aerocâmara.
- Reações de hipersensibilidade imediata podem ocorrer após o uso do ipratrópio, como demonstrado por casos raros de urticária, angioedema, erupção cutânea, broncoespasmo, edema de orofaringe e anafilaxia.

Brometo de tiotrópio

Nome comercial. Spiriva®.

Apresentações. Cps com 18 μg.

Usos. No tratamento de manutenção da DPOC.

Contraindicações. Pacientes com história de alergia à atropina ou a seus derivados, como o ipratrópio ou a qualquer componente que faça parte da sua fórmula.

Doses. 1 cápsula, a cada 24 horas.

Modo de administração. Inalação.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Início de ação*: 30 min.
- *Duração de ação*: 24 h.
- *Biotransformação*: metabolismo hepático.
- *Meia-vida*: 5-6 dias.
- *Eliminação*: urina e fezes.

Ajuste para função renal e hepática. Não é necessário ajuste na IH. Pacientes com função renal comprometida podem utilizar tiotrópio nas doses recomendadas. Entretanto, assim como com outros medicamentos excretados predominantemente por via renal, o uso deve ser acompanhado cuidadosamente em pacientes com comprometimento moderado a grave da função renal.

Efeitos adversos. Boca seca (em geral leve e que frequentemente se resolve com a continuidade do tratamento), tosse, irritação da garganta e outras irritações locais (similar a outras terapias inalatórias), prisão de ventre, rouquidão, sangramento nasal, taquicardia, retenção urinária, taquicardia supraventricular e fibrilação atrial, palpitações, erupção da pele, urticária, coceira, edema de língua, lábios e face, vertigem, visão embaçada, glaucoma agudo e broncoespasmo.

Interações. Não há estudos para se recomendar o uso concomitante de tiotrópio com outros medicamentos anticolinérgicos, como atropina e ipratrópio. Embora não se tenham realizado estudos para avaliar eventuais interações medicamentosas, o tiotrópio em pó para inalação tem sido utilizado concomitantemente com outros medicamentos sem terem sido observadas manifestações de reações adversas associadas a ele. Incluem-se broncodilatadores simpaticomiméticos como salbutamol, metilxantinas, como aminofilina e teofilina, esteroides orais, como prednisona, e inalatórios, como beclometasona, budesonida e fluticasona, comumente utilizados no tratamento de DPOC.

Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação. Usar com cautela na lactação.

Comentários

- Usar com cuidado em pacientes com predisposição a desenvolver glaucoma de ângulo fechado, obstrução do colo da bexiga ou hiperplasia benigna da próstata.

Teofilina

A teofilina é um broncodilatador dotado de propriedades anti-inflamatórias, entretanto o seu efeito broncodilatador é inferior ao das demais drogas. Seu índice terapêutico estreito e farmacocinética complexa torna o seu uso difícil, mas preparações modernas de liberação lenta têm melhorado esse problema e levado a níveis plasmáticos mais estáveis. Os níveis terapêuticos devem ser medidos, e os pacientes devem ser mantidos com a menor dose efetiva (nível sérico recomendado entre 8 e 14 μg/dL). A teofilina deve ser usada apenas em pacientes asmáticos não adequadamente controlados com o uso da associação corticosteroide inalatório + agonista β2 de ação prolongada. Em pacientes com DPOC, é tratamento de segunda linha, frente ao controle inadequado dos sintomas com os medicamentos inalatórios disponíveis.

Teofilina

Nomes comerciais. Talofilina®, Teolong®.

Apresentações. Cps de 100, 200 e 300 mg.

Usos. Tratamento de segunda linha na asma e na DPOC.

Contraindicações. Hipersensibilidade à teofilina ou a qualquer componente da fórmula.

Posologia. Iniciar com 10 mg/kg/dia até o máximo de 800 mg/dia, em 1-2 doses por dia.

Modo de administração. VO.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Pico de ação*: 5 h.
- *Biotransformação*: metabolismo hepático.

- *Meia-vida*: muito variável (conforme idade, função hepática, cardíaca, pulmonar e da história de tabagismo).
- *Eliminação*: urina.

Ajuste para função renal e hepática. Não é necessário ajuste de dose.

Efeitos adversos. Os efeitos adversos não ocorrem necessariamente de acordo com os níveis séricos, entretanto os efeitos mais observados com concentrações de 15-25 μg/mL são intolerância gastrintestinal, diarreia, náuseas, vômitos, dor abdominal, tremor, nervosismo, cefaleia, insônia, agitação, tontura e cãibras; 25-35 μg/mL: taquicardia; > 35 μg/mL: taquicardia ventricular e convulsões.

Interações. Podem diminuir os efeitos da teofilina: carbamazepina, fenobarbital, rifampicina, fenitoína, nevirapina. Podem aumentar os efeitos da teofilina: ciprofloxacino, cetoconazol, norfloxacino, ofloxacina, isoniazida, miconazol, claritromicina, diclofenaco, doxiciclina, eritromicina, propofol, inibidores da protease e verapamil.

Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação. O metabolismo da teofilina pode mudar durante a gestação. Monitorar níveis séricos. Pode ser usada na lactação.

Comentários

- A monitoração dos níveis séricos é recomendada. Manter os níveis séricos entre 10 e 14 μg/mL.
- A absorção e o metabolismo podem ser afetados por muitos fatores, incluindo doença febril.

TABELA 47.1
Apresentação, dose e duração de ação dos broncodilatadores inalatórios

Fármaco	Apresentação e dose	Duração de ação (h)
β2 de ação curta		
Salbutamol	Aerossol 100 μg/jato – 100-200 μg/dose Nebulização 5 mg/mL – 1,25-5 mg/dose	4-6
Fenoterol	Aerossol 100 ou 200 μg/jato – 100-400 μg/dose Nebulização 5 mg/mL – 2,5-5 mg/dose	4-6
Terbutalina	Turbuhaler – 500-100 μg/dose Nebulização 10 mg/mL – 2,5-5 mg/dose	4-6
β2 de ação longa		
Salmeterol	Aerolizer – 25-50 μg/dose	12
Formoterol	Aerolizer – 6-24 μg/dose	12
Anticolinérgico de ação curta		
Ipratrópio	Aerossol 20 μg/jato – 40-80 μg/dose Nebulização 0,25 mg/mL – 0,25-0,5 mg/dose	6-8
Anticolinérgico de ação longa		
Tiotrópio	Handihaler – 18 μg/dose	24
Associações de Broncodiltadores		
Combivent® (salbutamol + ipratrópio)	Aerossol – 100/20 μg	4-6
Duovent® (fenoterol + ipratrópio)	Aerossol – 100/40 μg	4-6

CORTICOIDES INALATÓRIOS

Os corticoides inalatórios (CI) são a base do tratamento de manutenção de pacientes asmáticos. O controle dos sintomas e a melhora da função pulmonar podem ocorrer após 1 a 2 semanas de tratamento, enquanto que, para haver reversão da hiper-responsividade brônquica, o paciente pode necessitar de meses ou anos de utilização de CI. A suspensão do tratamento com CI pode levar à deterioração do estado de controle da asma (Tab. 47.2).

Os CI, na asma, reduzem a frequência e a gravidade das exacerbações, o número de hospitalizações e de atendimentos nos serviços de emergência, melhoram a qualidade de vida, a função pulmonar e a hiper-responsividade brônquica, e diminuem a broncoconstrição induzida pelo exercício.

Em duas recentes metanálises sobre os benefícios do uso de CI em DPOC, observou-se diminuição no número de exacerbações, porém sem alteração na taxa de mortalidade e com maior índice de efeitos colaterais do que com placebo. O CI pode ser usado em pacientes com DPOC e $VEF_1 < 50\%$ e que tenham apresentado exacerbações no ano anterior, que necessitaram de uso de antibiótico ou de corticoide oral.

Os efeitos colaterais sistêmicos dos CI são habitualmente observados com utilização de doses altas por tempo prolongado. São eles: perda de massa óssea, inibição do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e déficit de crescimento, sem alteração da maturação da cartilagem de crescimento. Candidíase oral, disfonia e tosse crônica por irritação das vias aéreas superiores podem ser observadas com qualquer dose e são reduzidas se a recomendação de higiene oral após o uso for seguida.

A seguir, serão abordados os nomes comerciais, apresentações e doses dos corticoides nasais tópicos para uso na rinite alérgica. Eles são os fármacos mais eficazes para sintomas como espirros, rinorreia, prurido e obstrução nasal. Além disso, apresentam um melhor perfil de custo-benefício em relação aos anti-histamínicos, uma outra classe farmacológica utilizada para o manejo da rinite alérgica. O efeito máximo é observado em aproximadamente duas semanas de tratamento.

Beclometasona

Corticoide inalatório

Nomes comerciais. Clenil®, Miflasona®.
Apresentações. Aerossol 250 µg/jato; cps de 200 e 400 µg.

Corticoide nasal

Nomes comerciais. Alerfin®, Beclosol®, Clenil nasal aquoso®.
Apresentações. Fr-spray com dose de 50 µg (200 doses); fr-spray com doses de 100 µg (120-200 doses).
Usos. Tratamento de manutenção da asma e da DPOC; rinite.
Contraindicações. Hipersensibilidade a qualquer componente da fórmula.

Posologia

Asma

- Dose baixa: 200-500 µg.
- Dose média: 500-1.000 µg.
- Dose elevada: > 1.000 µg.

Rinite

- Adultos: iniciar com 1-2 jatos de 50 µg em cada narina, 2x/dia.
- Crianças: iniciar com 1 jato de 50 µg em cada narina, 2x/dia.

Modo de administração. Inalação. Administrar a dose diária em duas tomadas.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Início de ação*: 1-4 semanas.
- *Biotransformação*: metabolismo hepático.
- *Meia-vida*: 3 h.
- *Eliminação*: fezes (60%) e urina (12%).

Ajuste para função renal e hepática. Não é necessário ajuste de dose.
Efeitos adversos. Agitação, depressão, tontura, disfonia, cefaleia, lesões acneiformes, angioedema, prurido, estrias, *rash*, urticária, redução da velocidade de crescimento em crianças e adolescentes, irritação/secura da boca, nariz e garganta, rouquidão, gosto ruim na boca, náusea, vômito, ganho de peso, catarata, glaucoma, aumento da pressão intraocular, tosse, broncoespasmo paradoxal, faringite, sinusite, sibilância e reações anafiláticas.
Interações. A associação com salmeterol melhora a resposta com corticoide inalado.
Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação. Usar com cautela na lactação.

Comentários

- Usar com cautela na ICC (uso a longo prazo associado com retenção de líquidos e hipertensão); diabete (hiperglicemia); diverticulite, úlcera péptica, colite ulcerativa (pelo risco de perfuração); disfunção renal ou hepática (pela retenção de líquidos); miastenia grave (exacerbação dos sintomas durante o tratamento inicial com corticoides); após infarto agudo do miocárdio – IAM (associação dos corticoides com ruptura miocárdica); osteoporose (uso em altas doses e/ou a longo prazo tem sido associado com aumento de perda óssea e fraturas).

Budesonida

Corticoide inalatório

Nomes comerciais. Alenia® (formoterol + budesonida cps de 6/100, 6/200 e 12/400 μg), Busonid®, Foraseq® (formoterol + budesonida cps de 12/200 e 12/400 μg), Miflonide®, Symbicort® (formoterol + budesonida cps de 6/100, 6/200 e 12/400 μg).
Apresentações. Cps de 100, 200 e 400 μg.

Corticoide nasal

Nomes comerciais. Budecort aqua®, Busonid®.
Apresentações. Fr-spray com doses de 32 ou 64 μg; fr-spray com doses de 50 ou 100 μg.

Usos. Tratamento de manutenção da asma e da DPOC; rinite.
Contraindicação. Hipersensibilidade a qualquer componente da fórmula.

Posologia

Asma

- Dose baixa: 200-400 μg.
- Dose média: 400-800 μg.
- Dose elevada: > 800 μg.

Rinite

- Iniciar com 2 jatos de 64 μg em cada narina, 1x/dia, ou 4 jatos de 32 μg em cada narina, 1x/dia.

Modo de administração. Inalação. Administrar a dose diária em duas tomadas.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Início de ação*: 24 h.
- *Pico de ação*: 1-2 semanas.
- *Biotransformação*: metabolismo hepático.
- *Meia-vida*: 2-3,6 h.

- *Eliminação*: urina (60%) e fezes como metabólitos.

Ajuste para função renal e hepática. Pode ser necessária redução de dose na disfunção hepática. Não é necessário ajuste de dose para função renal.
Efeitos adversos. > 10%: cefaleia, náusea, infecção respiratória e rinite. 1-10%: dor torácica, edema, hipertensão, palpitação, síncope, taquicardia, tontura, disfonia, labilidade emocional, fadiga, febre, insônia e catarata.
Interações. Podem aumentar os níveis séricos da budesonida: cetoconazol, amiodarona, cimetidina, claritromicina, delavirdina, diltiazem, fluoxetina, indinavir, itraconazol, nevirapina, ritonavir, saquinavir e verapamil.
Gestação e lactação. Categoria de risco B na gestação. Usar com cautela na lactação.

Comentários

- Usar com cautela na ICC (uso a longo prazo associado com retenção de líquidos e hipertensão); diabete (hiperglicemia); diverticulite, úlcera péptica, colite ulcerativa (pelo risco de perfuração); disfunção renal ou hepática (pela retenção de líquidos); miastenia grave (exacerbação dos sintomas durante o tratamento inicial com corticoides); após IAM (associação dos corticoides com ruptura miocárdica); osteoporose (uso em altas doses e/ou a longo prazo tem sido associado com aumento da perda óssea e fraturas).

Ciclesonida

Nome comercial. Alvesco®.
Apresentações. Spray 80 e 160 μg/dose.
Uso. Tratamento de manutenção da asma.
Contraindicação. Hipersensibilidade a qualquer componente da fórmula.

Posologia

- Dose baixa: 80-160 μg;
- Dose média: 160-320 μg;
- Dose elevada: > 320 μg.

Modo de administração. Inalação. Administrar a dose diária em duas tomadas.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Início de ação*: 24-48 h.
- *Biotransformação*: metabolismo hepático.
- *Eliminação*: fezes (66%) e urina (≤ 20%).

Ajuste para função renal e hepática. Não é necessário ajuste de dose.
Efeitos adversos. 1-10%: cefaleia, dor auricular, epistaxe, nasofaringite e desconforto nasal. < 1%: infecção local.
Interações. Os níveis do metabólito ativo da ciclesonida, des-ciclesonida, são aumentados pelo cetoconazol.
Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação. Usar com cautela na lactação.

Comentários

- Usar com cautela na ICC (uso a longo prazo associado com retenção de líquidos e hipertensão); diabete (hiperglicemia); diverticulite, úlcera péptica, colite ulcerativa (pelo risco de perfuração); disfunção renal ou hepática (pela retenção de líquidos); miastenia grave (exacerbação dos sintomas durante o tratamento inicial com corticoides); após IAM (associação dos corticoides com ruptura miocárdica); osteoporose (uso em altas doses e/ou a longo prazo tem sido associado com aumento de perda óssea e fraturas).

Fluticasona

Corticoide inalatório

Nomes comerciais. Flixotide®, Fluticaps®, Seretide® (com salmeterol).
Apresentações. Aerossol, cápsulas e Diskus com 50 e 250 μg; Seretide diskus® (50 μg de salmeterol + 100, 250 ou 500 μg de fluticasona) e Seretide spray® (25 μg de salmeterol + 50, 125 ou 250 μg de fluticasona).

Corticoide nasal

Nomes comerciais. Flixonase spray nasal aquoso®, Flutican®, Plurair®.
Apresentações. Fr-spray com dose de 50 μg (60-120 doses).
Usos. Tratamento de manutenção da asma e da DPOC; rinite.
Contraindicação. Hipersensibilidade a qualquer componente da fórmula.

Posologia

Asma

- Dose baixa: 100-250 μg.
- Dose média: 250-500 μg.
- Dose elevada: > 500 μg.

Rinite

- Adultos: iniciar com 2 jatos em cada narina, 1x/dia; pode ser necessário aumentar a dose para 2 jatos em cada narina, 2x/dia.
- Crianças: iniciar com 1 jato em cada narina, 1x/dia; pode ser necessário aumentar a dose para 1 jato em cada narina, 2x/dia.

Modo de administração. Inalação. Administrar a dose diária em duas tomadas.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção:* 18%.
- *Biotransformação:* metabolismo hepático.
- *Eliminação:* fezes e urina.

Ajuste para função renal e hepática. Usar com cautela no caso de disfunção hepática. Não é necessário ajuste de dose para função renal.
Efeitos adversos. > 10%: cefaleia e infecção do trato respiratório superior. 1-10%: tontura, febre, pele seca, prurido, irritação da pele, irritação na garganta e disfonia. Outros efeitos relatados são menos frequentes.
Interações. Podem aumentar os níveis séricos da budesonida: cetoconazol, amiodarona, cimetidina, claritromicina, delavirdina, diltiazem, fluoxetina, indinavir, itraconazol, nevirapina, ritonavir, saquinavir e verapamil.
Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação. Usar com cautela na lactação.

Comentários

- Usar com cautela na ICC (uso a longo prazo associado com retenção de líquidos e hipertensão); diabete (hipergli-

TABELA 47.2
Dose dos corticosteroides inalatórios

Fármaco	Dose baixa (μg)	Dose média (μg)	Dose elevada (μg)
Adultos			
Beclometasona	200-500	500-1.000	> 1000
Budesonida	200-400	400-800	> 800
Fluticasona	100-250	250-500	> 500
Ciclesonida	80-160	160-320	> 320

cemia); diverticulite, úlcera péptica, colite ulcerativa (pelo risco de perfuração); disfunção renal ou hepática (pela retenção de líquidos); miastenia grave (exacerbação dos sintomas durante o tratamento inicial com corticoides); após IAM (associação dos corticoides com ruptura miocárdica); osteoporose (uso em altas doses e/ou a longo prazo tem sido associado com aumento da perda óssea e fraturas).

OUTRAS MEDICAÇÕES

Antagonistas de receptores de leucotrienos cisteínicos (antileucotrienos)

Para alguns pacientes com asma persistente, os antileucotrienos – montelucaste e zafirlucaste (este último não disponível no Brasil) – podem ser úteis como medicação substitutiva aos BAAP e adicional à associação entre BAAP e CI. Os leucotrienos estão aumentados em secreções, sangue e urina após infecções por vírus sincicial respiratório, e a utilização de antileucotrienos em sibilância recorrente após bronquiolite viral aguda pode ser uma indicação clínica útil em lactentes.

Montelucaste

Nomes comerciais. Singulair®.
Apresentações. Cpr de 4, 5 e 10 mg.
Uso. Tratamento de manutenção da asma.
Contraindicação. Hipersensibilidade a qualquer componente da fórmula.
Posologia. 10 mg/dia.
Modo de administração. VO, à noite.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Pico de ação:* 3-4 horas (cápsulas de 10 mg); 2-2,5 horas (cápsulas de 5 mg); 2 horas (cápsulas de 4 mg).
- *Duração de ação:* > 24 horas.
- *Meia-vida de eliminação:* 2,7-5,5 horas.
- *Biotransformação:* sofre metabolismo hepático.
- *Eliminação:* fezes (86%) e urina (< 0,2%).

Ajuste para função renal e hepática. Não é necessário ajuste de dose.
Efeitos adversos. São raros: tontura, fadiga, febre, *rash*, dor abdominal, dispepsia, gastrenterite e tosse. A síndrome de Churg-Strauss, inicialmente associada ao uso dos antileucotrienos, parece estar mais relacionada à suspensão do corticoide oral. Lesão hepática foi descrita apenas com antileucotrienos não cisteínicos.
Interações. Podem diminuir os efeitos do montelucaste: carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, rifampicina e nevirapina. Podem aumentar os efeitos do montelucaste: delavirdina, fluconazol, genfibrozila, ibuprofeno, indometacina, cetoconazol, ácido mefenâmico, miconazol e sulfadiazina.
Gestação e lactação. Categoria de risco B na gestação. Usar com cautela na lactação.

Cromonas

O papel do cromoglicato de sódio no tratamento a longo prazo da asma no adulto é limitado. Sua eficácia tem sido descrita em pacientes com asma persistente leve e broncoespasmo induzido por exercício. Seus efeitos anti-inflamatórios são fracos e menores do que doses baixas de CI.

Cromoglicato de sódio

Genérico. Cromoglicato dissódico.
Apresentação. Fr de 5 mL a 4%.
Nome comercial. Intal®.
Apresentações. Aerossol com 5 mg/jato; amp de 2 mL para nebulização.
Uso. Tratamento de manutenção da asma.

Contraindicação. Hipersensibilidade a qualquer componente da fórmula.
Doses. 2 inalações, ou nebulização 3-4x/dia.
Modo de administração. Inalação ou nebulização.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Pico de ação*: 15 min.
- *Meia-vida*: 80-90 min.
- *Eliminação*: urina e fezes.

Ajuste para função renal e hepática. Não é necessário ajuste de dose.
Efeitos adversos. Tosse após inalação, dor de garganta e gosto ruim na boca.
Interações. O cromoglicato dissódico tem sido utilizado em seres humanos para uma série de indicações por muitos anos, e nenhuma interação medicamentosa foi relatada ou é esperada devido às suas propriedades farmacocinéticas (ausência de metabolismo, ligação moderada às proteínas do

QUADRO 47.1
Técnica inalatória – Recomendações para utilização dos dispositivos inalatórios

Aerossol pressurizado (*spray*):

1. Retirar a tampa
2. Agitar o dispositivo
3. Posicionar a saída do bocal verticalmente 2 a 3 cm da boca
4. Manter a boca aberta
5. Expirar normalmente (não dentro do dispositivo)
6. Coordenar o acionamento do dispositivo no início da inspiração lenta e profunda
7. Fazer pausa pós-inspiratória de, no mínimo, 10 segundos
8. Aplicar novamente, se desejar, após 15 a 30 segundos

Obs.: Aplicar apenas um jato de cada vez; é recomendado utilizar a aerocâmera para melhorar a sincronização da aplicação e o aproveitamento do medicamento e para reduzir os efeitos adversos; realizar higiene oral após o uso de corticosteroide inalatório.

Inaladores de pó seco:

1. Preparar dose de acordo com o tipo de inalador:

   Aerolizer (Foradil®, Fluir®, Formocaps®, Miflasona®, Busonid®, Foraseq®, Alenia®): retirar a tampa do inalador de pó e colocar uma cápsula. Em seguida, perfurá-la, comprimindo as garras laterais.

   Handihaler (Spiriva®): semelhante ao aerolizer.

   Turbuhaler (Symbicort®, Oxis®, Pulmicort®): retirar a tampa, manter o inalador na posição vertical, girar a base colorida no sentido anti-horário e depois no sentido horário até escutar um clique.

   Diskus (Seretide®, Serevent®, Flixotide®): abrir o inalador rodando o disco no sentido anti-horário. Em seguida, puxar sua alavanca para trás até escutar um clique.
2. Expirar normalmente e colocar o dispositivo na boca
3. Inspirar o mais rápido e profundo possível (Obs.: inspira-se até ouvir a cápsula vibrar, no caso do handihaler)
4. Fazer pausa pós-inspiratória de 10 segundos
5. No caso do aerolizer e do handihaler, após a inalação do produto, verificar se há resíduo de pó na cápsula. Em caso positivo, repetir as manobras anteriores.

Obs.: é recomendada higiene oral após o uso de corticosteroide inalatório.

sangue, baixas concentrações no sangue) e ao seu alto perfil de segurança.
Gestação e lactação. Categoria de risco B na gestação. Usar com cautela na lactação.

Comentários

- Usar com cautela em pacientes com arritmias cardíacas.

Omalizumabe

O omalizumabe é um anticorpo monoclonal recombinante humanizado específico. Sua principal característica é inibir a ligação da imunoglobulina E (IgE) com o seu receptor de alta afinidade (FceRI). Ocasiona marcada inibição da broncoconstrição induzida por alérgeno nas fases precoce e tardia da inflamação, acarretando redução da hiper-responsividade das vias aéreas. O tratamento com a anti-IgE está indicado para pacientes maiores de 12 anos com asma alérgica de difícil controle. A dose empregada (a cada duas ou quatro semanas por via subcutânea) deve levar em conta o peso corporal e o nível de IgE sérica total. Para pacientes com peso acima de 150 kg ou IgE total < 30 ou > 700 UI/mL, não se recomenda, atualmente, a utilização de anti-IgE.

Omalizumabe

Nome comercial. Xolair®.
Apresentação. Fr-amp pó para reconstituição com 150 mg.
Uso. Tratamento da asma alérgica, moderada a grave, não controlada com corticoides inalatórios.
Contraindicação. Hipersensibilidade a qualquer componente da fórmula.

Posologia

- IgE ≥ 30-100 UI/mL:
  - 30-90 kg: 150 mg a cada 4 semanas
  - > 90-150 kg: 300 mg a cada 4 semanas
- IgE ≥ 100-200 UI/mL:
  - 30-90 kg: 300 mg a cada 4 semanas
  - > 90-150 kg: 225 mg a cada 2 semanas
- IgE ≥ 200-300 UI/mL:
  - 30-60 kg: 300 mg a cada 4 semanas
  - > 60-90 kg: 225 mg a cada 2 semanas
  - > 90-150 kg: 300 mg a cada 2 semanas
- IgE ≥ 300-400 UI/mL:
  - 30-70 kg: 225 mg a cada 2 semanas
  - > 70-90 kg: 300 mg a cada 2 semanas
  - > 90 kg: não administrar
- IgE ≥ 400-500 UI/mL:
  - 30-70 kg: 300 mg a cada 2 semanas
  - > 70-90 kg: 375 mg a cada 2 semanas
  - > 90 kg: não administrar
- IgE ≥ 500-600 UI/mL:
  - 30-60 kg: 300 mg a cada 2 semanas
  - > 60-70 kg: 375 mg a cada 2 semanas
  - > 70 kg: não administrar

Modo de administração. SC, no músculo deltoide ou na coxa. Reconstituir o pó com 1,4 mL de água.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Pico de ação*: 7-8 dias.
- *Biotransformação*: metabolismo hepático.
- *Meia-vida*: 26 dias.
- *Eliminação*: degradação hepática.

Ajuste para função renal e hepática. Não é necessário ajuste de dose.
Efeitos adversos. > 10%: cefaleia (15%), reação no local da injeção, infecção do trato respiratório superior, sinusite, faringite e infecção viral. 1-10%: fadiga, tontura, dermatite, prurido e artralgia. < 1%: alo-

pecia, anafilaxia, formação de anticorpos contra o omalizumabe, trombocitopenia, edema de língua e urticária.

Interações. Não foram realizados estudos de avaliação de interações medicamentosas. O uso concomitante com imunoterapia não foi estudado.

Gestação e lactação. Categoria de risco B na gestação. Usar com cautela na lactação.

Comentários

- Reações anafiláticas têm sido relatadas. Geralmente ocorrem dentro de 2 horas após a administração, mas podem ocorrer em até 24 horas e em alguns casos em mais de 24 horas. Os pacientes somente devem receber o tratamento sob supervisão médica e necessitam ficar em observação por um mínimo de 2 horas após a administração.
- Medicamento com custo elevado.

REFERÊNCIAS

Celli BR, MacNee W, ATS/ERS Task Force. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. Eur Respir J. 2004;23(6):932-46.

Global iniciative for chronic obstructive lung disease (GOLD) [Internet]. 2006 [capturado em 2009 Dez 11]. Disponível em: www.goldcopd.org.

Hanania NA, Sharafkhaneh A. Update on the pharmacologic therapy for chronic obstructive pulmonary disease. Clin Chest Med. 2007;28(3):589-607.

Lacy CF, Armstrong LL, Goldman MP, Lance LL. Drug Information Handbook International. 17th ed. Ohio: Lexi-Comp; 2008-2009.

Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. II Consenso Brasileiro sobre Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica. J Bras Pneumol. 2004;30(Suppl 5):1S-42S.

Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. IV Diretrizes Brasileiras para o Manejo da Asma. J Bras Pneumol. 2006;32(Suppl 7):447S-474S.

48 OXIGENOTERAPIA

Denise Rossato Silva
Marli Maria Knorst

A insuficiência respiratória aguda (IRespA) é caracterizada por uma PaO_2 menor que 60 mmHg (em ar ambiente, ao nível do mar, corrigida pela idade, na ausência de *shunt* intracardíaco direito/esquerdo) e $PaCO_2$ maior que 45 mmHg (não secundária à compensação respiratória para alcalose respiratória). O objetivo básico do tratamento da IRespA é a manutenção da oferta de O_2 (PaO_2 > 60 mmHg e SaO_2 > 90%) por meio de suporte ventilatório ou oxigenoterapia.

A insuficiência respiratória crônica costuma ser a fase final de diversas enfermidades respiratórias, como doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), fibrose pulmonar, deformidades torácicas, bronquiectasias, entre outras. A oxigenoterapia é o principal tratamento para melhorar a sobrevida de pacientes hipoxêmicos portadores de DPOC. O objetivo é a manutenção da saturação arterial da oxiemoglobina acima de 90% ($SaO_2 \geq 90\%$), documentada pela gasometria arterial.

INDICAÇÕES DE OXIGENOTERAPIA DOMICILIAR PROLONGADA

Constituem indicações para a prescrição de oxigenoterapia domiciliar prolongada a baixos fluxos os seguintes achados laboratoriais e de exame físico:

- $PaO_2 \leq 55$ mmHg ou saturação ≤ 88% em repouso;
- PaO_2 entre 56 e 59 mmHg com evidência de hipertensão pulmonar, insuficiência cardíaca congestiva ou policitemia (hematócrito > 55%).

Nos pacientes que preenchem esses critérios após uma internação por exacerbação, deverá ser realizada nova avaliação após 60 a 90 dias, visto que a hipoxemia pode ser transitória nessas circunstâncias. Nos demais pacientes, a indicação deve ser revista a cada 6 meses.

Considerando-se os dois estudos clássicos (o estudo do *British Medical Research Council* e o *Nocturnal Oxygen Therapy Trial*), recomenda-se prescrever a oxigenoterapia idealmente 24 h/dia e estimular o paciente a usá-la o maior tempo possível. Considera-se como tempo mínimo aceitável 15 h/dia, incluindo sempre as horas de sono.

Oxigenoterapia durante o sono: a hipoxemia durante a vigília se acentua durante o sono em razão da irregularidade respiratória noturna fisiológica. Ainda não se demonstrou que pacientes com hipoxemia apenas noturna tenham

benefícios com uso de oxigênio noturno. Recomenda-se que à prescrição de oxigênio utilizada durante o dia em repouso adicione-se mais 1 L/min durante a noite.

Oxigenoterapia durante o exercício: recomenda-se o aumento do fluxo de O_2 aos esforços em pacientes que já o utilizam em repouso e seu uso naqueles que só dessaturam durante as atividades físicas, de acordo com as necessidades específicas. O oxigênio suplementar durante os esforços melhora o desempenho das atividades porque diminui a sensação de dispneia e aumenta a tolerância às atividades que envolvam exercício submáximo; entretanto a importância clínica desse benefício não está clara.

Oxigenoterapia durante viagens aéreas: a cabine dos aviões mantém pressão interna equivalente à altitude de 2.400 metros, com quantidade menor de oxigênio do que a observada no nosso ambiente diário. Viagens aéreas são seguras para portadores de hipoxemia crônica, desde que aumentem o fluxo de oxigênio (que utilizam em repouso) de 1-2 L/min durante o vôo. O ideal é manter a PaO_2 durante o vôo $\geq$ 60 mmHg. As companhias aéreas devem ser contatadas com antecedência pelo paciente. O médico assistente deve especificar o diagnóstico do paciente, o fluxo de oxigênio necessário para correção da hipoxemia durante o vôo e a duração requerida para a aplicação do oxigênio.

SISTEMAS DE OXIGENOTERAPIA DOMICILIAR

As formas de oxigênio podem ser estacionárias (cilindros ou concentradores de oxigênio) ou móveis, que permitam o deslocamento do paciente (oxigênio portátil líquido ou gasoso).

O cilindro armazena o gás sob pressão; um paciente que necessite de 2 L/min de oxigênio 24 horas/dia utilizará cerca de 12 cilindros grandes de 8 m^3 de gás por mês, tornando essa forma de administração de oxigênio de maior custo. Os concentradores separam o oxigênio do nitrogênio do ar ambiente fornecendo fluxos de 1-5 L/min. Apesar do gasto com energia elétrica, ainda assim os concentradores são mais baratos do que os cilindros de oxigênio, podendo-se utilizar uma extensão de até 8 metros de comprimento, para permitir que o paciente se desloque dentro de casa.

Para facilitar a mobilidade do paciente, está disponível um cilindro pequeno de alumínio com oxigênio gasoso, permitindo uma maior autonomia, dependendo do fluxo utilizado. Além disso, o oxigênio pode ser armazenado sob forma líquida em casa em uma unidade matriz com 36-40 litros de O_2 líquido mantidos a -70°C. Cada litro de oxigênio líquido se transforma em 863 litros de oxigênio na forma gasosa. Esse equipamento permite ao paciente uma autonomia de 8 horas (armazenamento em pequenas "mochilas"), com fluxo de 2 L/min de oxigênio.

A utilização de equipamentos economizadores de oxigênio, que liberam O_2 apenas durante a inspiração, triplicam o tempo de uso.

MÉTODOS PARA ADMINISTRAÇÃO DE OXIGÊNIO

Cânula Nasal (tipo óculos ou tipo sonda): o cateter nasal tipo óculos é o método mais comumente usado para administrar oxigênio. É um método simples, barato e excelente nos casos de acentuação da dispneia, durante a alimentação e tosse. Pode ocorrer ressecamento ou sangramento da mucosa nasal após o uso de fluxos altos. A desvantagem é que a FiO_2 exata administrada não é conhecida, porque é influenciada pela demanda de fluxo inspiratório máximo do paciente. Como uma aproximação, o seguinte guia poderá ser usado: cateter nasal com fluxo de oxigênio de 1 L/min corresponde a uma FiO_2 de 24%, com cada litro adicional de fluxo aumentando a FiO_2 em aproximadamente 4%. A cânula nasal tipo sonda tem sido menos utilizada em função das complicações nas vias aéreas superiores.

Máscara Simples: as máscaras têm seu uso limitado por dois fatores: não existem modelos e tamanhos variáveis que se adaptem a todos os tipos de face, ocorrendo grande variação da FiO_2 (geralmente alcançam FiO_2 de 35-50% com fluxo de 6-10 L), conforme o padrão ventilatório do paciente. Com isso, ocorre desperdício de dois terços do O_2. Da mesma forma, o fluxo mínimo necessário é de 5 L/minuto, o que torna o seu uso praticamente inviável. Os principais problemas são: úlceras de pressão em face e orelhas, risco de aspiração, desconforto pelo calor e sensação claustrofóbica.

Cateter Transtraqueal: consiste na administração de O_2 diretamente na traqueia, através de um pequeno cateter (1-2 mm de diâmetro interno), inserido percutaneamente, no primeiro anel traqueal. A maior vantagem desse método é a economia de O_2 – aproximadamente 50% durante o repouso e 30% durante os esforços. Esteticamente é o melhor método, pois pode ser totalmente camuflado. As desvantagens são mínimas, como rouquidão passageira, enfisema subcutâneo autolimitado, hemoptise e formação de bolhas mucosas.

Máscara de Venturi: é um sistema de alto fluxo, no qual o paciente inspira uma mistura de ar ambiente e oxigênio. São fornecidas concentrações de oxigênio (24, 28, 31, 35, 40, 50 e 60%) altamente controladas. Uso exclusivo hospitalar, em razão do alto fluxo necessário.

REFERÊNCIAS

Bradley JM, Lasserson T, Elborn S, MacMahon J, O'Neill B. A systemic review of randomized controlled trials examining the short-term benefit of ambulatory oxygen in COPD. Chest. 2007;131(1):278-85.

Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease. Ann Intern Med. 1980;93(3):391-8.

Long-term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. Report of the Medical Research Council Working Party. Lancet. 1981;1(8222):681-6.

Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. I Consenso Brasileiro de Oxigenoterapia Domiciliar Prolongada. J Bras Pneumol. 2000;26(6):341-350.

49 ANSIOLÍTICOS E HIPNÓTICOS

Jordana de Fraga Guimarães
Éllen Alves de Almeida

A ansiedade e a insônia são condições comuns e podem representar respostas normais às pressões do cotidiano. No entanto, dependendo de sua intensidade, desconforto associado e repercussão nas atividades diárias, podem se tornar um processo patológico.

A ansiedade é o sintoma principal nos diversos transtornos de ansiedade, que incluem o transtorno de ansiedade generalizada, o transtorno do pânico, o transtorno obsessivo-compulsivo (TOC), o transtorno de estresse pós-traumático (TEPT) e as fobias (as específicas e a fobia social). Pode, contudo, ser um achado comórbido em outras doenças psiquiátricas, como nos distúrbios alimentares e no abuso e dependência de substâncias.

A ansiedade aguda é melhor manejada com benzodiazepínicos e com buspirona, que devem ser mantidos por 3 a 8 semanas. Atualmente, os antidepressivos inibidores da recaptação da serotonina (p. ex., fluoxetina, paroxetina, sertralina) são os agentes de escolha para o tratamento dos transtornos de ansiedade. No transtorno do pânico, as recomendações atuais são de que o esquema farmacológico deve ser mantido por 8 a 12 meses. O transtorno de ansiedade generalizada, o TOC e a fobia social são condições crônicas, assim, um esquema para uso a longo prazo deve ser planejado. O Capítulo 50 "Antidepressivos" trata especificamente desses agentes.

A insônia é relatada como uma dificuldade de iniciar ou de manter o sono ou como um sono de má qualidade, em que não é suficientemente reparador.

A prevalência da insônia é de 10 a 15% na população geral, acometendo mais frequentemente mulheres, adultos de meia-idade, indivíduos portadores de doenças crônicas e distúrbios psiquiátricos. A consequência de um péssimo sono é fadiga, distúrbios do humor, problemas de relacionamento e queda da qualidade de vida.

Os benzodiazepínicos se destacam no tratamento da insônia primária, refratária às medidas não farmacológicas. Recentemente, foram lançados novos medicamentos para o tratamento da insônia, como o zolpidem e a zopiclona. Se for necessário o uso de hipnóticos, deve-se tentar usá-los por um tempo restrito, de 7 a 10 dias, e não mais do que de 3 a 4 semanas. Após esse período, os sintomas de retirada ficam mais intensos e pode ocorrer insônia de rebote com os benzodiazepínicos.

BENZODIAZEPÍNICOS

Os benzodiazepínicos (BDZs) constituem um grande grupo de drogas depressoras do sistema nervoso central (SNC), cujo primeiro representante foi

o clordiazepóxido, lançado no início da década de 60, seguido pelo diazepam. Basicamente todos os BDZs têm propriedades farmacológicas semelhantes. Eles possuem efeitos ansiolíticos, sedativos e hipnóticos. São ainda relaxantes musculares e antiepilépticas.

Os benzodiazepínicos potencializam o efeito inibitório do principal neurotransmissor inibitório do SNC, o ácido γ-aminobutírico (GABA). Eles modulam a atividade dos receptores GABA-A, aumentando a afinidade entre esse receptor e o seu neurotransmissor. Assim, aumenta a frequência de abertura dos canais de cloro, que são controlados pelos receptores GABA-A, provocando a hiperpolarização da célula e a diminuição da excitabilidade nervosa.

Um parâmetro para o uso clínico é a meia-vida de eliminação (Tab. 49.1). A meia-vida tem relação com o tempo de duração do efeito clínico e com o surgimento de efeitos residuais. Os BDZs de curta ação apresentam menos efeitos residuais no dia posterior à sua administração, o contrário ocorrendo com os agentes de longa ação. Os primeiros são aproveitados principalmente pelos seus efeitos hipnóticos; os segundos, principalmente pelas suas propriedades ansiolíticas e antiepilépticas.

A Tabela 49.2 relaciona as principais indicações dos BDZs, bem como os representantes que são utilizados.

Deve-se evitar o uso de BDZs em pacientes com potencial de abuso (dependentes químicos, alcoolistas), em deprimidos (agravam a depressão). Com a finalidade de evitar a dependência, como regra, deve-se ainda tentar utilizar a menor dose eficaz e pelo menor tempo possível.

Os BDZs provocam sonolência diurna e diminuição dos reflexos, devendo-se evitar o seu uso ou utilizar com cuidado em pessoas que dirigem automóveis ou operam máquinas perigosas. Em pessoas idosas, estão associados à confusão, a *delirium*, a quedas e fraturas do colo do fêmur; nesses indivíduos, são preferidos o oxazepam, o alprazolam e o lorazepam, devido a uma farmacocinética mais favorável.

A tolerância pode ocorrer para os efeitos ansiolíticos e sedativos com o uso continuado. O uso crônico dos BDZs leva, com frequência, a um quadro de dependência e pode causar síndrome de abstinência caso o medicamento seja suspenso abruptamente (especialmente os de meia-vida curta e quando utilizados em doses elevadas e por longo tempo).

TABELA 49.1
Classificação dos benzodiazepínicos de acordo com a sua meia-vida

Curta (< 5 horas)	Intermediária (5-24 horas)	Longa (> 24 horas)
Midazolam	Alprazolam	Clonazepam
Oxazepam*	Bromazepam	Clordiazepóxido
Triazolam	Clobazam	Cloxazolam
	Estazolam	Diazepam
	Flunitrazepam	Flurazepam
	Lorazepam	Nitrazepam

* Meia-vida de curta a intermediária.

TABELA 49.2
Uso clínico dos benzodiazepínicos

Condição clínica	Representantes
Transtorno do pânico*	Alprazolam, clonazepam, diazepam
Transtorno de ansiedade	Diazepam, bromazepam, clonazepam
Fobia social	Clonazepam, bromazepam, alprazolam
Transtornos de ajustamento	Lorazepam, bromazepam, cloxazolam, diazepam
Insônia**	Midazolam, nitrazepam, flurazepam, flunitrazepam
Delirium tremens	Clordiazepóxido, diazepam
Convulsão	Diazepam, midazolam, lorazepam, clonazepam, clobazam
Mania aguda	Clonazepam, lorazepam
Medicação pré-anestésica e procedimentos de endoscopia	Midazolam

* Especialmente quando existe ansiedade antecipatória, em geral associados aos inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS) ou aos tricíclicos.
** Para a insônia terminal (associada geralmente com a depressão), os BDZs de ação intermediária podem ser mais eficazes; já para a insônia inicial, que ocorre em estados de ansiedade geralmente, os BDZs de curta ação são os preferidos.

A síndrome de abstinência ou retirada é muito semelhante a um quadro de ansiedade e decorre de um estado de *up regulation* do sistema excitatório no SNC. Nos casos mais graves, podem ocorrer convulsões, confusão, *delirium* e sintomas psicóticos. A síndrome de abstinência costuma ser semelhante àquela ocasionada pela dependência de álcool.

Para os casos de dependência com agentes de longa ação, os sintomas aparecem mais tardiamente, em uma ou duas semanas. Para prevenir esse tipo de ocorrência, deve-se fazer uma retirada gradual do medicamento (50% da dose em 2 a 4 semanas, e os restantes 50% em um período bem mais longo) ou substituir os BDZs de curta meia-vida por um de longa e, a partir desse, reduzir as doses.

Alguns dados indicam que os BDZs são teratogênicos; por isso, seu uso durante a gestação não é recomendado. Além disso, a utilização no terceiro trimestre pode precipitar uma síndrome de abstinência nos recém-nascidos.

Alprazolam

Genérico. Alprazolam.
Apresentações. Cpr de 0,25, 0,5, 1 e 2 mg.
Nomes comerciais. Altrox®, Apraz®, Constante®, Frontal®, Frontal XR®, Tranquinal®.
Apresentações. Cpr de 0,25, 0,5, 1 e 2 mg; cpr de liberação lenta de 0,5, 1 e 2 mg.
Usos. Transtorno de ansiedade generalizada, transtorno do pânico com ou sem agorafobia, ansiedade aguda situacional.
Contraindicações. Glaucoma de ângulo fechado.
Posologia. Iniciar com 0,25-0,5 mg/dia. Aumentar, a cada 3 dias, 0,5 mg, conforme a necessidade. A dose usual no transtorno do pânico é de 4-6 mg/dia; na ansiedade, 0,75-1,5 mg/dia. Em idosos ou pacientes com outras condições debilitantes, iniciar com 0,25 mg/dia. Administrar a dose diária em 3 tomadas. A descontinuação do tratamento deve ser gradual (até 0,5 mg, a cada 3 dias). Os comprimidos de liberação lenta podem ser administrados 1x/dia.
Modo de administração. VO, com ou sem alimentos. Os cpr de liberação lenta devem preferencialmente ser ingeri-

dos pela manhã, sem ser mastigados ou partidos.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção*: é rápida.
- *Início de ação:* 1 hora.
- *Duração de ação:* ~5 horas para os cpr de liberação imediata; ~11 horas para os cpr de liberação lenta.
- *Pico plasmático:* 1-2 h para os cpr de liberação imediata; ~9 h para os de liberação lenta.
- *Biodisponibilidade*: 90%.
- *Biotransformação*: metabolismo hepático, formando metabólitos ativos.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: 80%.
- *Meia-vida*: 11,2 h em adultos; 16,3 h em idosos; 19,7 h na IH alcoólica; 21,8 h na obesidade.
- *Eliminação*: urina (na forma de metabólitos e de droga inalterada).

Ajuste para função hepática e renal. Na insuficiência hepática (IH), iniciar com doses menores (50%) e, se necessário, o aumento da dose deve ser lento. Usar com cautela na insuficiência renal (IR).

Efeitos adversos. Os mais comuns (> 1%) incluem sintomas de abstinência, sonolência, fadiga, ataxia, déficit de memória, disartria, irritabilidade, sedação, depressão, diminuição da libido, diminuição da *performance* psicomotora, distúrbios menstruais, boca seca, aumento ou diminuição do apetite, ganho ou perda de peso. Outros efeitos adversos que podem ocorrer são agitação, irritabilidade, agressividade, alteração da função hepática, icterícia, vômitos, dispepsia, hipotensão, confusão, desrealização, desinibição, tontura, acatisia, pesadelos, cefaleia, *rash*, dermatites, disfunção sexual, rigidez, tremor, dispneia, déficit cognitivo, disforia, diplopia, visão borrada, disartria.

Interações. Fluconazol, itraconazol, cetoconazol, fluoxetina, fluvoxamina, isoniazida, claritromicina, eritromicina, verapamil, digoxina, nefazodona e diclofenaco podem aumentar os efeitos/toxicidade do alprazolam. O uso com itraconazol ou com cetoconazol está contraindicado. Pode potencializar os efeitos depressores do SNC de analgésicos narcóticos, barbitúricos, fenotiazinas, anti-histamínicos, IMAOs, sedativos-hipnóticos e antidepressivos tricíclicos. Carbamazepina, fenobarbital, rifampicina e cigarros podem diminuir os seus níveis. O alprazolam pode aumentar a concentração de imipramina e desipramina. Evitar o consumo de álcool.

Gestação e lactação. Categoria de risco D na gestação. É secretado no leite materno, não recomendado na lactação.

Comentários

- Usar com cautela em pacientes com doença respiratória, história de abuso de drogas e em obesos.
- Há poucos estudos ainda sobre sua segurança e eficácia em crianças.

Bromazepam

Genérico. Bromazepam.

Apresentações. Cpr ou cps de 3 e 6 mg; frasco de 20 mL com 2,5 mg/mL.

Nomes comerciais. Bromopirin® (associado com sulpirida), Bromoxon®, Lexfast®, Lexotan®, Lexotan CR®, Lezepan®, Neurilan®, Somalium®, Sulpan® (associado com sulpirida), Uni Bromazepax®.

Apresentações. Cpr ou cps de 3 e 6 mg; fr para solução oral de 20 mL com 6 mg/mL.

Usos. Transtornos do pânico, fobia social, insônia, transtorno de ansiedade generalizada, ansiedade aguda.

Contraindicações. Glaucoma de ângulo fechado, miastenia grave, insuficiência respiratória grave.

Posologia. Dose diária de 1,5-18 mg/dia, com dose média de 1,5-3 mg, até 3 administrações ao dia. Em idosos, iniciar com 1,5-3 mg/dia. A cápsula de liberação prolongada pode ser administrada 1x/dia. A

interrupção deve ser gradual (3 meses) para evitar os sintomas de abstinência.
Modo de administração. VO. Pode ser administrado com ou sem alimentos.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção*: é adequada a partir do trato gastrintestinal (TGI).
- *Pico plasmático:* 1-2 h.
- *Biodisponibilidade*: 60%.
- *Biotransformação*: metabolismo hepático, formando metabólitos ativos.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: 70%.
- *Meia-vida*: 20 h.
- *Eliminação*: predominantemente na urina (~70%), na forma de metabólitos.

Ajuste para função hepática e renal. Uso contraindicado na disfunção hepática. Evitar o uso na IR.
Efeitos adversos. Mais comumente, podem ocorrer déficit de atenção e concentração, sedação, sonolência, fadiga, abstinência. Também podem ocorrer amnésia anterógrada, ansiedade de rebote, agressividade, déficit de memória e de cognição, dependência, confusão, despersonalização, desrealização, desinibição, anorgasmia, diminuição da libido, depressão, aumento ou diminuição do apetite, hipersensibilidade aos estímulos, retenção urinária, boca seca, visão borrada, palpitação, *rash*, prurido, aumento da salivação, diarreia, constipação, alteração da função hepática, icterícia, disartria, apneia, sudorese, tontura, bradicardia, hipotensão, convulsão.
Interações. Fluconazol, itraconazol, cetoconazol, fluoxetina, fluvoxamina, isoniazida, claritromicina, eritromicina, verapamil, digoxina, nefazodona e diclofenaco podem aumentar os efeitos/toxicidade do bromazepam. Pode potencializar os efeitos depressores do SNC de analgésicos narcóticos, barbitúricos, fenotiazinas, anti-histamínicos, IMAOs, sedativos-hipnóticos e antidepressivos tricíclicos. Carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, rifampicina e cigarros podem diminuir os seus níveis. Evitar o consumo de álcool.
Gestação e lactação. Categoria de risco D na gestação. É secretado no leite materno, é contraindicado na lactação.

Comentários

- A eficácia e a segurança não foram estabelecidas em indivíduos menores de 18 anos.
- Usar com cautela em alcoolistas e drogaditos e pacientes com risco de suicídio.
- Pode causar dependência. Evitar o uso por mais de uma semana.

Clobazam

Nomes comerciais. Frisium®, Urbanil®.
Apresentações. Cpr de 10 e 20 mg.
Usos. Ansiedade aguda, tratamento adjuvante da epilepsia (ver Cap. 40).
Contraindicações. Glaucoma de ângulo estreito, miastenia grave, insuficiência respiratória grave, história de abuso de drogas.
Posologia. Iniciar com 5-15 mg/dia. A dose pode ser ajustada até um máximo de 80 mg/dia de acordo com a necessidade. Pode ser administrado 1x/dia, ao deitar, até 30 mg/dia; o uso de doses superiores deve ser dividido em 2-3 administrações diárias. A retirada deve ser gradual (3 meses) para evitar a ocorrência de sintomas de abstinência e de convulsões. Pacientes idosos ou com insuficiência respiratória devem utilizar doses menores.
Modo de administração. VO. Pode ser administrado com ou sem alimentos.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção*: é rápida.
- *Pico plasmático:* 15 min-4 h.
- *Biotransformação*: metabolismo hepático, formando o metabólito ativo n-desmetilclobazam.

- *Ligação a proteínas plasmáticas*: 85-91%.
- *Meia-vida*: 18 h para clobazam; 42 h para o n-desmetilclobazam.
- *Eliminação*: urina (90%), na forma de metabólitos.

Ajuste para função hepática e renal. Evitar o uso na IH grave. Utilizar doses menores na IR.

Efeitos adversos. Mais comumente, podem ocorrer déficit de atenção, sedação, sonolência, impulsividade, irritação. Também podem ocorrer amnésia anterógrada, ansiedade de rebote, agressividade, déficit de memória e de cognição, dependência, confusão, despersonalização, desrealização, desinibição, anorgasmia, diminuição da libido, depressão, aumento ou diminuição do apetite, hipersensibilidade aos estímulos, retenção urinária, boca seca, visão borrada, palpitação, *rash*, prurido, aumento da salivação, diarreia, constipação, alteração da função hepática, icterícia, disartria, apneia, sudorese, tontura, bradicardia, hipotensão, convulsão.

Interações. Podem aumentar o efeito do clobazam: claritromicina, diltiazem, eritromicina, fluoxetina, fluvoxamina, itraconazol, cetoconazol, nefazodona, verapamil, amprenavir, delavirdina, indinavir, nevirapina, ritonavir, saquinavir. O clobazam potencializa os efeitos de outros depressores do SNC. Carbamazepina, fenitoína, fenobarbital e rifampicina podem aumentar o seu metabolismo e diminuir os seus efeitos. Evitar o consumo de álcool.

Gestação e lactação. A segurança de clobazam não foi estabelecida na gestação, devendo-se evitar o seu uso especialmente no primeiro trimestre. É secretado no leite materno, é contraindicado na lactação.

Comentários

- O clobazam tem sido utilizado no tratamento da epilepsia com segurança em crianças.
- Este benzodiazepínico parece comprometer menos a psicomotricidade e a atenção do que os demais.
- Usar com cautela em alcoolistas e drogaditos e pacientes com risco de suicídio.
- Pode causar dependência.

Clonazepam

Genérico. Clonazepam.

Apresentações. Cpr de 0,5 e 2 mg; fr de 20 mL com 2,5 mg/mL.

Nomes comerciais. Clonotril®, Clopam®, Rivotril®, Uni clonazepax®.

Apresentações. Cpr de 0,25, 0,5 e 2 mg; fr de 20 mL com 2,5 mg/mL.

Usos. Transtorno do pânico, fobia social, mania aguda, acatisia induzida por neuroléptico, ansiedade generalizada, redução transitória dos sintomas de discinesia tardia, insônia, crises epiléticas tônico-clônicas, ausências típicas e atípicas (síndrome de Lennox-Gastaut), crises mioclônicas, neuralgia de trigêmeo.

Contraindicações. Glaucoma de ângulo fechado, miastenia grave, doença de Alzheimer, esclerose múltipla, primeiro e terceiro trimestre da gravidez, dependência química.

Posologia. *Distúrbio do pânico*: em adultos, iniciar com 0,25-0,5 mg, até 3x/dia, aumentando 0,5 mg a cada 3 dias se necessário. Em crianças com até 10 anos, iniciar com 0,01-0,03 mg/kg/dia, até 0,05-0,1 mg/kg/dia, dividido em 3 tomadas. Em idosos, iniciar com doses mais baixas e aumentar com cautela. Dose usual de 1-6 mg/dia na fobia social; de 1-2 mg/dia no transtorno do pânico; e de 3-12 mg/dia (dose máxima de 20 mg/dia). Acima de 10 anos, as doses usuais são de 1,5-3 mg/dia. *Epilepsia*: iniciar com 0,5 mg, 3x/dia. A dose deve ser reduzida gradualmente para a retirada do fármaco. Uma dose de 0,25 mg de clonazepam equivale a 5 mg de diazepam.

Modo de administração. VO. Pode ser ingerido com ou sem alimentos.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção*: é adequada a partir do TGI.
- *Pico plasmático:* 1-3 h.
- *Duração de ação:* ≤12 h.
- *Biotransformação*: metabolismo hepático.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: 85%.
- *Meia-vida*: 20-50 h em adultos; 22-33 h em crianças.
- *Eliminação*: urina (50-70%; menos de 2% na forma de droga inalterada) e fezes (10-30%).

Ajuste para função hepática e renal. Usar com cautela na IH e IR. Não é necessário dose suplementar após hemodiálise.

Efeitos adversos. Mais comumente (> 1%), ocorre sonolência, tontura, incoordenação motora, ataxia, disartria, depressão, distúrbios de memória, fadiga, dermatite, reações alérgicas, diminuição da libido, anorexia, constipação, diarreia, boca seca. Menos comumente, podem ocorrer abstinência, agitação, agressividade, alteração das enzimas hepáticas, amnésia anterógrada, anorgasmia, irregularidades menstruais, bradicardia, convulsões, déficit cognitivo, dependência, depressão, desinibição, despersonalização, desrealização, diplopia, disartria, disforia, distonia, ganho de peso, gosto metálico, hiperacusia, icterícia, incontinência urinária, impotência, insônia de rebote, parestesias, pesadelos, retenção urinária, vertigens, visão borrada, diminuição das células sanguíneas (raro).

Interações. Podem aumentar o efeito do clonazepam: claritromicina, diltiazem, eritromicina, fluoxetina, fluvoxamina, itraconazol, cetoconazol, nefazodona, verapamil, amprenavir, delavirdina, indinavir, nevirapina, ritonavir, saquinavir. Clonazepam potencializa os efeitos de outros depressores do SNC. Carbamazepina, fenitoína, fenobarbital e rifampicina podem aumentar o seu metabolismo e diminuir os seus efeitos.

Gestação e lactação. Categoria de risco D na gestação. É secretado no leite materno, não recomendado na lactação.

Comentários

- Usar com cautela em pacientes com episódios depressivos prévios, pois o clonazepam pode precipitar novas crises, e em pacientes com doença respiratória.
- Evitar o uso em pacientes drogaditos e/ou história de abuso de drogas.
- Tem-se recomendado hemograma e provas de função hepática no tratamento de longo prazo.
- O uso de clonazepam e ácido valproico tem sido relacionado com crises de ausência.

Clordiazepóxido

Nome comercial. Psicosedin®.

Apresentações. Cpr de 10 e 25 mg; fr com 100 mg/2 mL.

Usos. Ansiedade aguda situacional, síndrome de abstinência do álcool e de benzodiazepínicos.

Contraindicações. Glaucoma de ângulo fechado, miastenia grave, insuficiência respiratória grave.

Posologia. *Ansiedade*. Adultos: 15-100 mg/dia, divididos em 3-4 tomadas; crianças > 6 anos: 0,5 mg/kg/dia, dividido em 3-4 tomadas. *Síndrome de abstinência ao álcool*. 25-100 mg, VO ou EV, repetir a dose, se necessário, a cada 2-4 horas até o máximo de 300 mg/dia.

Modo de administração. VO. Pode ser ingerido com ou sem alimentos. A apresentação parenteral é para uso EV (lenta em 1 minuto).

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção*: é rápida VO; absorção dolorosa, lenta e erradica com a administração IM.
- *Pico plasmático:* 1-5 h após administração VO.

- *Biotransformação*: metabolismo hepático, formando metabólitos ativos de longa ação (> 100 h).
- *Meia-vida*: 6,6-25 h.
- *Eliminação*: renal (60%) e fecal (10-20%).

Ajuste para função hepática e renal. Evitar o uso na IH. Na depuração da creatinina endógena (DCE) < 10 mL/min, administrar 50% da dose. Não é dialisável.

Efeitos adversos. Mais comumente pode ocorrer abstinência, ataxia, déficit de atenção, sedação, sonolência, cefaleia, tontura. Também podem ocorrer amnésia anterógrada, ansiedade de rebote, agressividade, déficit de memória e de cognição, dependência, confusão, despersonalização, desrealização, desinibição, anorgasmia, diminuição da libido, depressão, aumento ou diminuição do apetite, hipersensibilidade aos estímulos, retenção urinária, boca seca, visão borrada, palpitação, *rash*, prurido, aumento da salivação, diarreia, constipação, alteração da função hepática, icterícia, disartria, apneia, sudorese, tontura, bradicardia, hipotensão, convulsão.

Interações. Podem aumentar o efeito do clordiazepóxido: claritromicina, diltiazem, eritromicina, fluoxetina, fluvoxamina, itraconazol, cetoconazol, nefazodona, verapamil, amprenavir, delavirdina, indinavir, nevirapina, ritonavir, saquinavir. O clordiazepóxido potencializa os efeitos de outros depressores do SNC. Carbamazepina, fenitoína, fenobarbital e rifampicina podem aumentar o seu metabolismo e diminuir os seus efeitos. Evitar o consumo de álcool.

Gestação e lactação. Categoria de risco D na gestação. É secretado no leite materno, não recomendado na lactação.

Comentários

- Evitar, se possível, o uso em idosos pelo risco dos potenciais efeitos adversos.
- Usar com cautela em alcoolistas e drogaditos e pacientes com história de tentativa de suicídio.
- Pode causar dependência.

Cloxazolam

Genérico. Cloxazolam.

Apresentações. Cps ou cpr de 1, 2 e 4 mg.

Nomes comerciais. Clozal®, Elum®, Eutonis®, Olcadil®.

Apresentações. Cpr ou cps de 1, 2 e 4 mg.

Usos. Ansiedade, distúrbios do sono, pré-anestésico.

Contraindicações. Glaucoma de ângulo fechado, miastenia grave, insuficiência respiratória grave, IH ou IR, doença de Alzheimer.

Posologia. Iniciar com 1-3 mg/dia à noite. O ajuste da dose deve ser feito conforme a gravidade do quadro. Para casos leves, dose de manutenção de 2-6 mg/dia; para casos graves, 6-12 mg, em doses fracionadas. A retirada deve ser gradual (3 meses) após uso prolongado para evitar sintomas de abstinência.

Modo de administração. VO. Pode ser ingerido com ou sem alimentos.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Pico plasmático:* 1 h.
- *Biotransformação*: metabolismo hepático, formando metabólitos ativos.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: 80%.
- *Estado de equilíbrio:* ocorre em 1-2 semanas.
- *Meia-vida*: 40 h.

Ajuste para função hepática e renal. Informação não disponível na literatura consultada.

Efeitos adversos. Mais comumente pode ocorrer déficit de atenção, sedação, sonolência, cefaleia. Também podem ocorrer abstinência, amnésia anterógrada, ansiedade de rebote, agressividade, déficit de

memória e de cognição, dependência, confusão, despersonalização, desrealização, desinibição, anorgasmia, diminuição da libido, depressão, aumento ou diminuição do apetite, hipersensibilidade aos estímulos, retenção urinária, boca seca, visão borrada, palpitação, *rash*, prurido, aumento da salivação, diarreia, constipação, alteração da função hepática, icterícia, disartria, apneia, sudorese, tontura, bradicardia, hipotensão, convulsão.

Interações. Podem aumentar o efeito do cloxazolam: claritromicina, diltiazem, eritromicina, fluoxetina, fluvoxamina, itraconazol, cetoconazol, nefazodona, verapamil, amprenavir, delavirdina, indinavir, nevirapina, ritonavir, saquinavir. O cloxazolam potencializa os efeitos de outros depressores do SNC. Carbamazepina, fenitoína, fenobarbital e rifampicina podem aumentar o seu metabolismo e diminuir os seus efeitos. Evitar o consumo de álcool.

Gestação e lactação. Uso não recomendado.

Comentários

- Segurança e eficácia não foram determinadas em crianças menores de 15 anos.
- Evitar, se possível, o uso em idosos pelo risco dos potenciais efeitos adversos.
- Usar com cautela em alcoolistas e drogaditos e pacientes com risco de suicídio.
- Pode causar dependência.

Diazepam

Genérico. Diazepam.

Apresentações. Cpr de 5 e 10 mg; amp de 2 mL com 10 mg.

Farmácia popular. Diazepam.

Apresentações. Cpr 5 ou 10 mg.

Nomes comerciais. Ansilive®, Calmociteno®, Diazefast®, Diazepam NQ®, Dienpax®, Menostress®, Uni diazepax®, Valium®.

Apresentações. Cpr de 5 e 10 mg; amp de 2 mL com 10 mg.

Usos. Transtornos do pânico, ansiedade generalizada, ansiedade aguda situacional, sintomas de abstinência ao álcool, insônia, relaxante músculo-esquelético, estado de mal epilético, sedação para procedimentos de endoscopia.

Contraindicações. Glaucoma de ângulo fechado, miastenia grave, usuário de drogas, hipersensibilidade a outros benzodiazepínicos, insuficiência respiratória.

Posologia

Crianças

- *Sedação, relaxamento muscular e ansiedade:* 0,12-0,8 mg/kg/dia, VO, dividida em 3-4 tomadas.
- *Estado de mal epiléptico*: 0,05-0,3 mg/kg/dose, EV, administrado em 2-3 minutos, a cada 15-30 minutos, até um máximo de 5-10 mg; repetir em 2-4 horas conforme a necessidade.

Adultos

- *Ansiedade, sedação, relaxamento muscular*: iniciar 5-10 mg, 1x/dia, VO, à noite, aumentando progressivamente quando necessário; dose usual de 20 mg/dia, em 2-4 tomadas. Em idosos, iniciar com 1-2 mg, 1-2x/dia; dose usual de 10 mg/dia.
- *Estado de mal epiléptico:* 10 mg, EV, em bolo (15-30 segundos), seguidos de infusão de 8 mg/hora.
- *Tranquilização rápida de paciente agitado*: 2-10 mg, EV, podendo ser repetido após 3-4 horas se necessário.
- *Síndrome de abstinência ao álcool*: iniciar com 5-10 mg, VO ou EV, a cada 2 horas. Retirar lentamente.

Modo de administração. VO ou EV. Administrar os comprimidos com os alimentos. A administração IM é errática.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção*: é rápida e adequada a partir do TGI (85-100%).

- *Pico plasmático:* 30-90 min em adultos; 15-30 min em crianças.
- *Duração de efeito:* 20-30 min com a administração EV.
- *Biotransformação*: metabolismo hepático, formando metabólitos ativos.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: 98%.
- *Meia-vida*: 20-50 h para a droga parenteral; 50-100 h para os seus metabólitos ativos; sendo maior em neonatos, idosos e na IH.
- *Eliminação*: principalmente na urina.

Ajuste para função hepática e renal. Na cirrose, reduzir a dose em 50% e evitar o uso na doença hepática grave. Evitar o uso na IR. Não é dialisado; não é necessário dose suplementar na hemodiálise.

Efeitos adversos. Os efeitos adversos mais comuns (> 1%) são sintomas de abstinência, sonolência, sedação, déficit de atenção, ataxia. Também podem ocorrer hipotensão, amnésia anterógrada, agitação, agressividade, insônia, cefaleia, ansiedade, depressão, vertigem, confusão, *rash*, diminuição da libido, anorgasmia, constipação, náusea, vômitos, boca seca, retenção urinária, bradicardia, icterícia, alteração da função hepática, disartria, tremor, visão borrada, diplopia, diminuição da frequência respiratória, apneia, déficit cognitivo, desrealização, despersonalização, desinibição, convulsões.

Interações. Delavirdina, fluconazol, fluoxetina, fluvoxamina, genfibrozila, isoniazida, omeprazol, ticlopidina, cimetidina, ciprofloxacino, claritromicina, eritromicina, clozapina, diltiazem, verapamil, digoxina, itraconazol, cetoconazol, levodopa, metoprolol, metronidazol, nefazodona, fenitoína, ritonavir e ácido valproico podem aumentar os efeitos/toxicidade do diazepam. Pode potencializar os efeitos depressores do SNC de analgésicos narcóticos, barbitúricos, fenotiazinas, anti-histamínicos, IMAOs, sedativos-hipnóticos e antidepressivos tricíclicos. O diazepam pode potencializar a toxicidade da clozapina. Carbamazepina, fenitoína e rifampicina podem diminuir os seus níveis. Evitar o consumo de álcool.

Gestação e lactação. Categoria de risco D na gestação. É secretado no leite materno, é contraindicado na lactação.

Comentários

- Não é o benzodiazepínico de escolha para os idosos, pois esses estão sujeitos a efeitos adversos mais graves e agitação paradoxal com diazepam.
- Usar com cautela em pacientes com doença respiratória, depressão e história de dependência.

Estazolam

Nome comercial. Noctal®.

Apresentação. Cpr de 2 mg.

Usos. Insônia.

Contraindicações. Miastenia grave, insuficiência respiratória grave, IH e IR graves.

Posologia. 1-2 mg. Em idosos e debilitados, usar doses menores, 0,5 mg, ao deitar. Após uso crônico, a retirada deve ser gradual para evitar os sintomas de abstinência.

Modo de administração. VO ao deitar.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção*: é rápida.
- *Pico plasmático:* 2 h.
- *Estado de equilíbrio:* em 3 dias.
- *Biotransformação*: metabolismo hepático, formando metabólitos inativos.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: 93%.
- *Meia-vida*: 10-24 h.
- *Eliminação*: urina, na forma de metabólitos e de droga inalterada (<4%); e nas fezes (20%).

Ajuste para função hepática e renal. O ajuste na IH pode ser necessário. Sem informação na IR.

Efeitos adversos. Mais comumente, pode ocorrer sintomas de abstinência, ataxia, déficit de atenção, sedação, sonolência, cefaleia, tontura. Também podem ocorrer amnésia anterógrada, ansiedade de rebote, agressividade, déficit de memória e de cognição, dependência, confusão, despersonalização, desrealização, desinibição, anorgasmia, diminuição da libido, depressão, aumento ou diminuição do apetite, hipersensibilidade aos estímulos, retenção urinária, boca seca, visão borrada, palpitação, *rash*, prurido, aumento da salivação, diarreia, constipação, alteração da função hepática, icterícia, disartria, apneia, sudorese, tontura, bradicardia, convulsão.
Interações. Podem aumentar o efeito do estazolam: claritromicina, diltiazem, eritromicina, fluoxetina, fluvoxamina, itraconazol, cetoconazol, nefazodona, verapamil, amprenavir, delavirdina, indinavir, nevirapina, ritonavir, saquinavir. O estazolam potencializa os efeitos de outros depressores do SNC. Carbamazepina, fenitoína, fenobarbital e rifampicina podem aumentar o seu metabolismo e diminuir os seus efeitos. Evitar o consumo de álcool.
Gestação e lactação. Categoria de risco X na gestação. É secretado no leite materno; não usar durante a lactação.

Comentários

- Não é recomendado o uso em crianças menores de 12 anos.
- Usar com cautela em alcoolistas e drogaditos.
- Pode causar dependência.

Flunitrazepam

Nomes comerciais. Rohydorm®, Rohypnol®.
Apresentações. Cpr de 1 e 2 mg.
Usos. Insônia, sedação pré-cirurgia.
Contraindicações. Miastenia grave, IR, IH ou insuficiência respiratória graves.
Posologia. 0,5-1 mg/dia, VO, ao deitar. Na insônia grave, podem ser necessários 1-2 mg/dia.
Modo de administração. VO ao deitar.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção*: é adequada a partir do TGI.
- *Pico plasmático:* 1-4 h.
- *Início do efeito sedativo:* 20-30 min após uso VO.
- *Duração do efeito clínico:* 8 h.
- *Biotransformação*: metabolismo hepático, formando metabólitos com alguma atividade.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: 80%.
- *Meia-vida*: 25 h.
- *Eliminação*: principalmente na urina.

Ajuste para função hepática e renal. Uso contraindicado na disfunção hepática e/ou renal.
Efeitos adversos. Os mais comuns são sonolência, embotamento emocional, déficit de atenção, confusão, fadiga, cefaleia, tontura, fraqueza, ataxia, diplopia. Podem ocorrer reações de hipersensibilidade, amnésia anterógrada, inquietação, agitação, irritabilidade, agressividade, delírios, pesadelos, alucinações, psicose, parestesias, anorgasmia, impotência, boca seca, diminuição do apetite, ganho ou perda de peso, irregularidades menstruais, constipação, convulsões, déficit cognitivo, depressão, desinibição, despersonalização, desrealização, disartria, disforia, distonia, hipersensibilidade a estímulos, icterícia, retenção urinária, vertigens, visão borrada.
Interações. Podem aumentar o efeito do flunitrazepam: claritromicina, diltiazem, eritromicina, fluoxetina, fluvoxamina, itraconazol, cetoconazol, nefazodona, verapamil, amprenavir, delavirdina, indinavir, nevirapina, ritonavir, saquinavir. O flunitrazepam potencializa os efeitos de outros depressores do SNC. Carbamazepina, fenitoína, fenobarbital e rifampicina podem aumentar o seu metabolismo e di-

minuir os seus efeitos. Evitar o consumo de álcool.

Gestação e lactação. Categoria de risco D na gestação. É secretado no leite materno, sendo contraindicado na lactação.

Comentários

- Em idosos, podem ser necessárias doses menores e monitoração cuidadosa.
- Usar com cautela em pacientes com comprometimento da função respiratória, miastenia grave, depressão com risco de suicídio e história de abuso de drogas.

Flurazepam

Nome comercial. Dalmadorm®.

Apresentação. Cpr revestidos de 30 mg.

Usos. Insônia.

Contraindicações. Glaucoma de ângulo fechado, miastenia grave, insuficiência respiratória grave, gestação.

Posologia. 15-30 mg. Em idosos e debilitados, usar 15 mg ao deitar. Após uso crônico, a retirada deve ser gradual para evitar os sintomas de abstinência.

Modo de administração. VO ao deitar.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção*: é adequada.
- *Pico plasmático:* 3-6 h.
- *Início do efeito hipnótico:* 15-20 min. A eficácia máxima hipnótica é atingida depois de 2-3 dias.
- *Biotransformação*: metabolismo hepático, formando metabólitos ativos.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: 97%.
- *Meia-vida*: 74-90 h após uma dose única; 111-113 h após múltiplas doses.
- *Eliminação*: urina, na forma de metabólitos conjugados.

Ajuste para função hepática e renal. Usar com cautela em pacientes com IH. Sem informação na IR.

Efeitos adversos. Mais comumente, pode ocorrer ataxia, déficit de atenção, disartria, insônia de rebote, sedação, sonolência. Também podem ocorrer amnésia anterógrada, ansiedade de rebote, agressividade, déficit de memória e de cognição, dependência, confusão, despersonalização, desrealização, desinibição, anorgasmia, diminuição da libido, depressão, aumento ou diminuição do apetite, hipersensibilidade aos estímulos, retenção urinária, boca seca, visão borrada, palpitação, *rash*, prurido, aumento da salivação, diarreia, constipação, alteração da função hepática, icterícia, disartria, apneia, sudorese, tontura, bradicardia, convulsão.

Interações. Podem aumentar o efeito do flurazepam: claritromicina, diltiazem, eritromicina, fluoxetina, fluvoxamina, itraconazol, cetoconazol, nefazodona, verapamil, amprenavir, delavirdina, indinavir, nevirapina, ritonavir, saquinavir. O flurazepam potencializa os efeitos de outros depressores do SNC. Carbamazepina, fenitoína, fenobarbital e rifampicina podem aumentar o seu metabolismo e diminuir os seus efeitos. Evitar o consumo de álcool.

Gestação e lactação. Categoria de risco X na gestação. A secreção no leite materno é desconhecida; não recomendado na lactação.

Comentários

- A eficácia e a segurança em crianças menores de 15 anos não foram estabelecidas.
- Evitar, se possível, o uso em idosos pelo risco dos potenciais efeitos adversos.
- Usar com cautela em alcoolistas e drogaditos.
- Pode causar dependência.

Lorazepam

Genérico. Lorazepam.

Apresentações. Cpr ou cps de 1 e 2 mg.

Nomes comerciais. Lorax®, Lorazefast®, Max-pax®, Mesmerin®.

Apresentações. Cpr de 1 e 2 mg.

Usos. Tratamento agudo do transtorno de ansiedade generalizada, ansiedade aguda

situacional, terapia adjuvante em estados maníacos, sedação pré-cirurgia.

Contraindicações. Glaucoma de ângulo fechado, insuficiência respiratória grave, miastenia grave, usuários de drogas.

Posologia. *Ansiedade*: iniciar com 2-3 mg/dia, VO, dividido em 2 tomadas. Dose usual de 2-6 mg/dia, administrados em 2-3 tomadas. *Insônia ou ansiedade aguda situacional*: 2-4 mg, VO, ao deitar. *Pré-operatório*: 2-4 mg, VO, na noite anterior à cirurgia ou 1-2 horas antes da cirurgia. A retirada deve ser feita de maneira gradual.

Modo de administração. VO. Pode ser ingerido com ou sem alimentos.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção*: é adequada. O lorazepam é o menos lipossolúvel dentre os benzodiazepínicos e, por isso, sua absorção no trato gastrintestinal e seu início de ação são um pouco mais lentos.
- *Pico plasmático:* 2 h.
- *Início do efeito hipnótico:* 15-20 min. A eficácia máxima hipnótica é atingida depois de 2-3 dias.
- *Biotransformação*: metabolismo hepático, formando metabólitos inativos.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: 85%.
- *Meia-vida*: 12-16 h em adultos; 22-33 h em crianças.
- *Eliminação*: urina (88%) e fezes (7%).

Ajuste para função hepática e renal. Usar com cautela na IH grave. Dentre os benzodiazepínicos, o lorazepam é um dos mais seguros na IH. Evitar o uso na IR grave. Não é necessário dose suplementar após hemodiálise.

Efeitos adversos. Os efeitos adversos mais comuns (> 1%) são sintomas de abstinência, sedação, depressão respiratória, hipotensão, confusão, tontura, acatisia, cefaleia, depressão, desorientação, déficit de memória, *rash*, ganho ou perda de peso, náusea, fraqueza, congestão nasal. Menos comumente (< 1%), podem ocorrer agitação, agressividade, anorgasmia, diminuição da libido, impotência, irregularidades menstruais, aumento da salivação, discrasias sanguíneas, diminuição dos reflexos, despersonalização, desrealização, diplopia, disforia, distonia, hipersensibilidade a estímulos, icterícia, parestesias, retenção urinária, vertigens, visão borrada.

Interações. Outros depressores do SNC podem aumentar os efeitos de lorazepam. O ácido valproico pode resultar em aumento das suas concentrações. O uso concomitante de clozapina e lorazepam pode provocar sedação intensa, salivação excessiva e ataxia. Pode diminuir os efeitos da levodopa. Evitar o consumo de álcool.

Gestação e lactação. Categoria de risco D na gestação. É secretado no leite materno, não recomendado na lactação.

Comentários

- Embora sejam necessárias doses menores e monitoração cuidadosa em idosos, é o benzodiazepínico de escolha nessa faixa etária, pois a metabolização não é alterada com a idade.
- Usar com cautela em pacientes com comprometimento da função respiratória, miastenia grave, depressão com risco de suicídio e história de abuso de drogas.

Midazolam

Genérico. Midazolam, Maleato de midazolam.

Apresentações. Amp de 3 mL/15 mg, 5 mL/5 mg, 10 mL/50 mg; cpr de 7,5 e 15 mg.

Nomes comerciais. Dormire®, Dormium®, Dormonid®, Induson®, Midadorm®.

Apresentações. Amp de 3 mL/15 mg, 5 mL/5 mg, 10 mL/50 mg, 3 mL/15 mg; cpr de 7,5 e 15 mg; solução oral 2 mg/mL em 10 mL.

Usos. Insônia, sedação pré-procedimentos cirúrgicos e diagnósticos, indução e manutenção da anestesia, sedação prolonga-

da em CTIs - Centro de Tratamento Intensivo, estado de mal epiléptico.

Contraindicações. Glaucoma de ângulo fechado, miastenia grave, insuficiência respiratória grave.

Posologia

- *Indução do sono*: 15 mg, VO, ao deitar; em casos de insônia terminal, dose no meio da noite.
- *Sedação pré-procedimentos*: 15 mg, VO, 30-60 minutos antes do procedimento; 0,07-0,08 mg/kg, 30-60 minutos antes do procedimento, IM; 0,02-0,04 mg/kg, repetido a cada 5 minutos, conforme necessidade EV.
- *Estado de mal epiléptico*: 0,2 mg/kg em *bolus*, EV, até 5 mg; ou 0,05-0,3 mg/kg/h, EV; ou 5-10 mg, IM.

Modo de administração. VO; para insônia, usar antes de deitar. A apresentação parenteral é para uso IM ou EV.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção*: é muito rápida.
- *Início do efeito:* 15-20 min após administração VO e IM; 1-5 min após administração EV.
- *Biotransformação*: metabolismo hepático.
- *Biodisponibilidade*: 45%.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: 95%.
- *Meia-vida*: 1-4 h, estando aumentada na cirrose, na insuficiência cardíaca congestiva (ICC), na obesidade e em idosos.
- *Eliminação*: urina e fezes (2-10%), na forma de metabólitos.

Ajuste para função hepática e renal. A administração parenteral deve ser feita com cautela na IR. Não é necessária dose suplementar após hemodiálise.

Efeitos adversos. Os mais comuns (> 1%) são depressão respiratória, apneia, hipotensão, tontura, sonolência, cefaleia, náusea, vômitos, dor e reações locais no sítio de injeção, amnésia anterógrada, ataxia, confusão, déficit de atenção e memória. Menos comumente, podem ocorrer dependência, agitação, inquietude, irritabilidade, relaxamento muscular, delírio, euforia, alucinações, sonambulismo, depressão e parada respiratória (com uso EV).

Interações. Os níveis/efeitos do midazolam podem estar aumentados com o uso de delavirdina, indinavir, saquinavir, quinupristina-dalfopristina, verapamil, diltiazem, miconazol, itraconazol, fluconazol, cetoconazol, itraconazol, claritromicina e eritromicina. Uso contraindicado com amprenavir, atazanavir e ritonavir. Reduzir a dose de midazolam em até 50% se usado com outros depressores do SNC e com analgésicos narcóticos. Carbamazepina, fenobarbital, fenitoína e rifampicina podem diminuir os efeitos do midazolam. Evitar o consumo de álcool.

Gestação e lactação. Categoria de risco D na gestação. É secretado no leite materno, não recomendado na lactação.

Comentários

- Não há efeito residual no dia seguinte ao uso do midazolam.
- Aparentemente não desenvolve tolerância e o sono melhora de qualidade mesmo após a retirada do medicamento. É, por isso, o fármaco recomendado na insônia crônica por um prazo máximo de 30-90 dias.
- A eficácia e a segurança em crianças estão estabelecidas.
- O uso parenteral de midazolam deve ser feito com cuidado em pacientes idosos e/ou com insuficiência respiratória, circulatória e renal. Nessas situações, reduzir a dose.
- Cautela no uso crônico em pacientes drogaditos e com transtornos graves de personalidade.

Nitrazepam

Genérico. Nitrazepam.

Apresentações. Cpr de 5 mg.
Nomes comerciais. Nitrapan®, Sonebon®.
Apresentação. Cpr de 5 mg.
Usos. Insônia, crise epiléptica mioclônica.
Contraindicações. Glaucoma de ângulo fechado, miastenia grave, insuficiência respiratória.
Posologia. *Insônia*: 5 mg ao deitar. Alguns pacientes necessitam de 10 mg para obterem efeito terapêutico. A retirada deve ser gradual.
Modo de administração. VO ao deitar.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção*: é fácil a partir do TGI.
- *Início de ação*: 20-50 min.
- *Biotransformação*: metabolismo hepático, formando metabólitos ativos.
- *Biodisponibilidade*: ~80%.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: 87%.
- *Meia-vida*: 24-30 h.
- *Eliminação*: na urina (65-70%; ~1% na forma de droga inalterada) e nas fezes (20%).

Ajuste para função hepática e renal. Informação não disponível na literatura consultada.
Efeitos adversos. Os mais comuns incluem ataxia, déficit de atenção, disartria, insônia de rebote, sedação, sonolência. Também podem ocorrer hipotensão, amnésia anterógrada, agitação, agressividade, cefaleia, ansiedade, depressão, vertigem, confusão, *rash*, diminuição da libido, anorgasmia, constipação, náusea, vômitos, boca seca, retenção urinária, bradicardia, icterícia, alteração da função hepática, disartria, tremor, visão borrada, diplopia, diminuição da frequência respiratória, apneia, déficit cognitivo, desrealização, despersonalização, desinibição, convulsões.
Interações. Podem aumentar o efeito do nitrazepam: claritromicina, diltiazem, eritromicina, fluoxetina, fluvoxamina, itraconazol, cetoconazol, nefazodona, verapamil, amprenavir, delavirdina, indinavir, nevirapina, ritonavir, saquinavir. O nitrazepam potencializa os efeitos de outros depressores do SNC. Carbamazepina, fenitoína, fenobarbital e rifampicina podem aumentar o seu metabolismo e diminuir os seus efeitos. Evitar o consumo de álcool.
Gestação e lactação. É secretado no leite materno, não recomendado na lactação.

Comentários

- Evitar nitrazepam em pacientes idosos; se necessário, usar doses menores (2,5 mg/dia).
- Usar com cautela em pacientes com depressão e risco de suicídio e com história de abuso de drogas.
- Eficácia e segurança não estabelecidas em crianças.

Triazolam

Nome comercial. Halcion®.
Apresentação. Cpr de 0,25 mg.
Usos. Insônia, pré-anestesia.
Contraindicações. Glaucoma de ângulo fechado, miastenia grave, insuficiência respiratória grave.
Posologia. *Insônia:* 0,125-0,25 mg, VO, ao deitar (dose máxima de 0,5 mg/dia). Em idosos e debilitados, usar doses menores, 0,0625-0,125 ao deitar (dose máxima de 0,25 mg/dia). Após uso durante 10 dias ou mais, descontinuar gradualmente para evitar os sintomas de abstinência. Sedação pré-procedimentos: 0,25 mg na noite anterior ou 1 hora antes do procedimento.
Modo de administração. VO ao deitar. Pode ser administrado com alimentos.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção*: é adequada a partir do TGI.
- *Pico plasmático:* 2 h.
- *Início do efeito hipnótico:* 15-30 min.

- *Biotransformação*: metabolismo hepático.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: 89%.
- *Meia-vida*: 1,7-5 h.
- *Eliminação*: urina (na forma de metabólitos e de droga inalterada) e bile.

Ajuste para função hepática e renal. Usar com cautela em pacientes com disfunção renal e hepática.

Efeitos adversos. Mais comumente, podem ocorrer sintomas de abstinência, ataxia, déficit de atenção, disforia, sedação, sonolência, cefaleia, nervosismo. Também podem ocorrer amnésia anterógrada, ansiedade de rebote, agressividade, déficit de memória e de cognição, dependência, confusão, despersonalização, desrealização, desinibição, anorgasmia, diminuição da libido, depressão, aumento ou diminuição do apetite, hipersensibilidade aos estímulos, retenção urinária, boca seca, visão borrada, palpitação, *rash*, prurido, aumento da salivação, diarreia, constipação, alteração da função hepática, icterícia, disartria, apneia, sudorese, tontura, bradicardia, convulsão.

Interações. Podem aumentar o efeito do triazolam: claritromicina, diltiazem, eritromicina, fluoxetina, fluvoxamina, itraconazol, cetoconazol, nefazodona, verapamil, amprenavir, delavirdina, indinavir, nevirapina, ritonavir, saquinavir. O triazolam potencializa os efeitos de outros depressores do SNC. Carbamazepina, fenitoína, fenobarbital e rifampicina podem aumentar o seu metabolismo e diminuir os seus efeitos. Evitar o consumo de álcool.

Gestação e lactação. Categoria de risco X na gestação. A secreção no leite materno é desconhecida, não recomendado na lactação.

Comentários

- A eficácia e a segurança em indivíduos menores de 18 anos não foram estabelecidas.
- Evitar, se possível, o uso em idosos pelo risco dos potenciais efeitos adversos.
- Usar com cautela em alcoolistas e drogaditos.
- Pode causar dependência.

BUSPIRONA

A buspirona foi introduzida em 1986 com a expectativa de não apresentar os inconvenientes dos BDZs, como a sedação e a dependência. Cumprindo as suas expectativas iniciais, esse fármaco não induz sedação, prejuízo cognitivo ou psicomotor, dependência física ou tolerância e não interage com o álcool. Sua principal desvantagem em relação aos BDZs é a demora de duas semanas ou mais para o início de ação.

A buspirona age como um agonista dos receptores pré-sinápticos 5HT1A da serotonina, diminuindo a frequência de disparo dos neurônios serotonérgicos do núcleo da rafe, inibindo a liberação de serotonina com consequentes efeitos ansiolíticos. Nos receptores pós-sinápticos, age como agonista parcial. Também parece haver alguma afinidade com os receptores D2 da dopamina, entretanto o significado desse efeito é desconhecido. Não interage com o GABA e nem de forma direta com o canal de cloro e, por esse motivo, não produz sedação, interação com o álcool, não interfere na *performance* motora e não apresenta potencial de abuso. Também não possui efeito relaxante muscular, hipnótico e anticonvulsivante.

É utilizada como segunda escolha no transtorno de ansiedade generalizada quando existem contraindicações para o uso de antidepressivos ou BDZs. Além disso, é utilizada em quadros de ansiedade em pacientes idosos, normalmente mais sensíveis aos BDZs, ou em pacientes com alto potencial de abuso dos BDZs.

Buspirona

Nomes comerciais. Ansitec®, Buspar®.

Apresentações. Cpr de 5 e 10 mg.
Usos. Transtorno de ansiedade generalizada.
Contraindicações. Glaucoma agudo, lactação, IH grave, uso associado de IMAOs.

Posologia

Crianças e adolescentes

Iniciar com 5 mg/dia, VO. Aumentos de 5 mg/dia, em um intervalo de uma semana, podem ser feitos conforme a necessidade. Dose máxima de 60 mg/dia, dividido em 2-3 tomadas.

Adultos

Iniciar com 15 mg/dia, VO, divididos em 3 tomadas. Aumentos de 5 mg/dia, em intervalos de 2-4 dias, podem ser feitos conforme a necessidade, até uma dose máxima de 60 mg/dia. A dose usual é de 15 mg, 2x/dia.

Modo de administração. VO. Administrar com os alimentos, pois eles retardam a sua absorção.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção*: é adequada e rápida após uso VO. Embora a administração concomitante com alimentos possa diminuir a absorção da buspirona, a biodisponibilidade aumenta; porém a eficácia e a ocorrência de efeitos adversos não se alteram.
- *Pico plasmático:* 0,7-1,5 h.
- *Biotransformação*: sofre intenso metabolismo de primeira passagem, gerando metabólitos com alguma atividade da buspirona. Menos de 4% chegam à circulação inalterados.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: 95%.
- *Meia-vida*: 2-11 h (média 2,4 h).
- *Eliminação*: na urina (65%) e nas fezes (35%). Aproximadamente 1% da droga é excretada de forma inalterada na urina.

Ajuste para função hepática e renal. O uso em pacientes com IH e IR graves não é recomendado.
Efeitos adversos. Os mais comuns (> 1%) são tontura, sonolência, confusão, nervosismo, fadiga, cefaleia, irritabilidade, náuseas, diarreia, *rash*, parestesia, incoordenação motora, visão borrada. Menos comumente (< 1%), podem ocorrer reações alérgicas, acatisia, anorgasmia, amenorreia, agranulocitose, anorexia, cãibra, contraturas musculares, depressão, diminuição ou aumento da libido, dificuldade para urinar, edema, dor no peito, ejaculação retardada, galactorreia, ganho ou perda de peso, ginecomastia, hepatotoxicidade, impotência, inquietude, movimentos involuntários, precipitação do glaucoma, rigidez muscular, tremores, virada maníaca.
Interações. O uso com ISRS ou nefazodona ou trazodona pode causar síndrome serotonérgica. Inibidores da protesase, macrolídeos, diclofenaco, diltiazem, itraconazol, cetoconazol, nefazodona e verapamil podem aumentar os níveis de buspirona. Não usar com IMAOs pelo risco de crise hipertensiva; teoricamente, o IMAO-B (selegilina) tem um baixo risco para essa reação. O uso com nefazodona pode aumentar o risco de efeitos adversos do SNC. Fenobarbital, carbamazepina, fenitoína, rifampicina podem reduzir as concentrações de buspirona. Evitar o consumo de álcool.
Gestação e lactação. Categoria de risco B na gestação. A secreção no leite materno é desconhecida, não recomendado na lactação.

Comentários

- Potencializa menos os efeitos do álcool e compromete menos o desempenho motor.
- Usar com cautela no transtorno do humor bipolar.

- A resposta é mais demorada com buspirona (3-4 semanas) em relação aos outros ansiolíticos benzodiazepínicos. Parece, porém, produzir efeitos mais duradouros do que os benzodiazepínicos no tratamento a longo prazo.
- Não provoca dependência.

ZOLPIDEM E ZOPICLONA

Esses psicofármacos são utilizados predominantemente no tratamento da insônia, como alternativa aos BDZs. Em muitos países, no entanto, vêm se consolidando como primeira escolha. Eles diminuem o sono REM com menor intensidade do que os BDZs. Sua meia-vida curta faz com que ocorra pouca ou nenhuma sedação no período diurno, podendo inclusive ser ingeridas no meio da noite.

O zolpidem e a zopiclona atuam através de receptores BDZs alternativos, do tipo Ômega-1 e w-1, com meia-vida curta (2 a 6 horas), e pouco efeito relaxante muscular, ansiolítico e anticonvulsivante.

Zolpidem

Genérico. Tartarato de zolpidem.
Apresentação. Cpr revestidos de 10 mg.
Nomes comerciais. Lioram®, Stilnox®.
Apresentação. Cpr de 10 mg.
Usos. Insônia.
Contraindicações. Miastenia grave, insuficiência respiratória.
Posologia. 10 mg. Em idosos, 5 mg, imediatamente antes de deitar. Dose máxima de 10 mg/dia. A interrupção do tratamento deve ser gradual, para evitar a insônia rebote.
Modo de administração. VO, imediatamente antes de deitar. Não deve ser administrado até 2 horas após a ingestão de alimentos.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção*: é rápida a partir do TGI.
- *Pico plasmático:* 30 min.
- *Início de ação:* 30 min.
- *Duração do efeito:* 6-8 h.
- *Biotransformação*: metabolismo hepático, com a formação de metabólitos inativos.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: 92%.
- *Meia-vida*: 2-2,6 h; estando aumentada na cirrose e em idosos. Em crianças, a depuração é 3 vezes maior.
- *Eliminação*: urina (56%) e fezes (37%).

Ajuste para função hepática e renal. Na IH, diminuir a dose para 5 mg. É prudente realizar ajuste na IR. Não é dialisado.
Efeitos adversos. São mais comuns (> 1%) palpitação, cefaleia, sonolência, tontura, letargia, pesadelos, amnésia, *rash*, náusea, diarreia, boca seca, constipação. Menos comumente (< 1%), ocorrem depressão, tremor, vômitos, confusão, déficit de atenção e memória, quedas, vertigens.
Interações. O uso com outros depressores do SNC pode aumentar os seus efeitos. Eritromicina, claritromicina, diclofenaco, diltiazem, itraconazol, cetoconazol, nefazodona e verapamil podem aumentar os níveis de zolpidem. Carbamazepina, fenobarbital, fenitoína e rifampicina podem diminuir os seus níveis. Evitar o consumo de álcool.
Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação. É secretado no leite materno, não recomendado na lactação.

Comentários

- Usar com cautela em pacientes com miastenia grave e insuficiência respiratória grave.
- Pode causar dependência após uso prolongado.

Zopiclona

Genérico. Zopiclona.
Apresentação. Cpr revestidos de 7,5 mg.
Nome comercial. Imovane®.

Apresentação. Cpr de 7,5 mg.
Usos. Insônia.
Contraindicações. Insuficiência respiratória, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), apneia do sono.
Posologia. 5-7,5 mg à noite. Em idosos, iniciar com 3,75 mg.
Modo de administração. VO imediatamente ao deitar.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção*: é rápida a partir do TGI.
- *Pico plasmático:* 15 min.
- *Biotransformação*: metabolismo hepático.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: ~45%.
- *Meia-vida*: 5 h em adultos saudáveis; 7 h em idosos.
- *Eliminação*: urina (75%) e fezes (16%).

Ajuste para função hepática e renal. Na IH, iniciar com 3,75 mg. Sem informação na IR.
Efeitos adversos. Os mais frequentes são boca seca, gosto amargo, cefaleia. Menos comumente, podem ocorrer amnésia anterógrada, dificuldade para acordar, dor epigástrica, insônia de rebote, náuseas, pesadelos, tonturas.
Interações. O uso com outros depressores do SNC pode aumentar os seus efeitos. Eritromicina, claritromicina, diclofenaco, diltiazem, itraconazol, cetoconazol, nefazodona e verapamil podem aumentar os níveis de zolpidem. Carbamazepina, fenobarbital, fenitoína e rifampicina podem diminuir os seus níveis. Evitar o consumo de álcool.
Gestação e lactação. Não há definição clara na gestação; agentes similares são categoria de risco D. É secretado no leite materno, não recomendado na lactação.

Comentários

- Usar com cautela em pacientes com miastenia grave e insuficiência respiratória grave, IH e IR e depressão.
- Pode causar dependência após uso prolongado.
- Não recomendado para crianças menores de 15 anos.

REFERÊNCIAS

Brunton LL, Lazo JS, Parker KL. Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 11th ed. Ohio: McGraw-Hill; 2006.

Cordioli AV, editor. Psicofármacos: consulta rápida. 3. ed. Porto Alegre: Artmed; 2005.

Lacy CF, Armstrong LL, Goldman MP, Lance LL. Drug information handbook international. 17th ed. Ohio: Lexi-Comp.; 2008-2009.

Sadock BJ, Sadock VA, Sussman N. Manual de farmacologia psiquiátrica de Kaplan & Sadock. 4. ed. Porto Alegre: Artmed; 2006.

Sadock BJ, Sadock VA. Synopsis of psychiatry: behaviour sciences/clinical psychiatry. 10th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007.

Silber MH. Chronic insonnia. N Engl J Med. 2005;353(8):803-10.

Sweetman SC. Martindale guía completa de consulta fármaco-terapéutica. 2. ed. Barcelona: Pharma; 2006.

Tyrer P, Baldwin D. Generalised anxiety disorder. Lancet. 2006;368(9553):2156-66.

50 ANTIDEPRESSIVOS

Jordana de Fraga Guimarães
Éllen Alves de Almeida

A depressão é um transtorno psiquiátrico caracterizado por um conjunto específico de sintomas, dos quais sobressaem o sentimento de tristeza e de desamparo, a perda de interesse e o prazer pelas atividades cotidianas, a anergia, o retraimento social e as alterações do sono e do apetite. É uma doença com importante repercussão na saúde em geral. Apresenta elevada prevalência, podendo acometer 20% das mulheres e 12% dos homens em algum momento de sua vida. Está associada à importante taxa de incapacitação para o trabalho, sendo a quarta causa de incapacidade no Brasil. Os transtornos depressivos também estão associados a comorbidades clínicas, como câncer, acidente vascular encefálico, infarto do miocárdio, doença de Parkinson e, especialmente, abuso de álcool e de outros psicotrópicos. A depressão é o principal fator de risco para o suicídio.

A abordagem terapêutica é realizada de acordo com a gravidade dos sintomas. Os casos de depressão leve podem ser abordados inicialmente com alguma modalidade de psicoterapia; para os casos moderados e graves, é recomendado o uso de antidepressivos, podendo se associar psicoterapia.

O objetivo do tratamento com antidepressivos é a remissão dos sintomas e a prevenção de recorrências. Aproximadamente 50% dos pacientes com depressão maior respondem ao tratamento. Para casos refratários, em que já se esgotaram as tentativas de otimizar o tratamento clínico, pode ser preconizado o uso de eletroconvulsoterapia.

Os antidepressivos exercem sua ação farmacológica por meio da alteração do metabolismo de neurotransmissores e seus receptores, particularmente da serotonina e da noradrenalina. Esses medicamentos são usados em outras situações clínicas, como transtorno de ansiedade generalizada, transtorno do pânico, fobia social, bulimia e anorexia nervosa, síndrome de tensão pré-menstrual, alcoolismo e dor crônica.

Para todos os antidepressivos, há, de modo geral, um período de latência de 2 a 3 semanas para o aparecimento dos seus efeitos. Atualmente, os estudos realizados não demonstraram superioridade de nenhuma das classes, sendo a escolha entre as diversas drogas baseada em critérios como: perfil de sintomas, história de resposta anterior, história de resposta familiar, perfil de efeitos adversos, segurança em caso de superdosagem, comorbidades clínicas e psiquiátricas e custo.

Inicia-se, então, o uso de um antidepressivo de primeira escolha baseado nos critérios citados. Não havendo resposta em 6 a 8 semanas, segue-se uma sequência de estratégias, aguardando sempre o tempo necessário para passar-se à próxima etapa.

1. Aumento da dose
2. Troca por um representante de uma outra classe farmacológica
3. Potencialização com lítio, triiodotironina, metilfenidato ou pindolol
4. Combinação de antidepressivos de classes diferentes (principalmente os inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS + tricíclico)
5. Uso de inibidores da monoaminoxidase (IMAOs)
6. Eletroconvulsoterapia

Havendo resposta, continua-se o tratamento, utilizando-se as doses que foram efetivas e bem toleradas. Não é adequada a diminuição da dose durante as fases de continuação e manutenção do tratamento. Há controvérsias quanto ao tempo de manutenção do tratamento. Geralmente é recomendado o uso de antidepressivos por 9 a 18 meses, no primeiro episódio. No entanto, se a probabilidade de recorrência for alta, o tratamento pode ser mantido por um tempo maior (2 a 5 anos) ou indefinidamente para casos recorrentes (a partir do terceiro episódio). Embora haja relatos de casos de desenvolvimento de tolerância, a perda de eficácia não é um aspecto importante com o uso desses fármacos.

Os pacientes em uso de antidepressivos devem ser orientados para terem cuidado em dirigir e operar equipamentos perigosos ao menos no início do tratamento.

ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS

É uma das classes de antidepressivos mais antigas, estando em uso desde a metade da década de 1950. A introdução dos inibidores seletivos da recaptação da serotononia (ISRSs) e de antidepressivos atípicos tem reduzido substancialmente a utilização desses fármacos.

Os antidepressivos tricíclicos agem bloqueando os transportadores de noradrenalina (mais pronunciadamente) e serotonina (em menor intensidade), aumentando a concentração desses neurotransmissores na fenda sináptica.

A afinidade do antidepressivo por outros receptores é a responsável pelo perfil de efeitos colaterais de cada medicamento:

- **antagonismo dos receptores muscarínicos da acetilcolina**
  - constipação intestinal
  - boca seca
  - visão borrada
  - alteração de memória
  - retenção urinária

- **bloqueio dos receptores H1 da histamina**
  - sedação
  - ganho de peso
- **bloqueio dos receptores α1 e α2-adrenérgicos**
  - hipotensão postural
  - tontura
  - taquicardia reflexa

Os antidepressivos tricíclicos são considerados fármacos seguros nas doses recomendadas, mas apresentam potencial de risco de morte nos casos de *overdose* – por efeitos cardiotóxicos especialmente, com o desenvolvimento de arritmias cardíacas. Dentre os antidepressivos, esse grupo farmacológico tem o maior potencial de produzir efeitos adversos cardiovasculares, sendo a hipotensão postural o efeito mais comumente associado à falha de adesão com tricíclicos. Entretanto, possuem menos propensão de produzir disfunção sexual a longo prazo em relação aos ISRS. Quanto ao custo, os tricíclicos são os antidepressivos disponíveis mais baratos.

Antes de iniciar o tratamento, é recomendado exame laboratorial de rotina – hemograma completo, eletrólitos séricos, testes de função hepática e eletrocardiograma (ECG). Variações genéticas na atividade das isoenzimas hepáticas do citocromo P450 podem ser responsáveis por diferenças de até 40 vezes nas concentrações plasmáticas em diferentes indivíduos utilizando a mesma dose. Na ausência de resposta, pode-se averiguar a adequação da dose e a possibilidade de má adesão ao tratamento por meio da monitoração dos níveis séricos.

Amitriptilina

Genérico. Cloridrato de amitriptilina.
Apresentações. Cpr revestidos de 25 e 75 mg.
Farmácia popular. Amitriptilina (cloridrato).
Apresentação. Cpr de 25 mg.
Nomes comerciais. Amytril®, Limbitrol® (associado com clordiazepóxido), Trisomatol®, Tryptanol®.
Apresentações. Cpr ou cps de 25 e 75 mg; Limbitrol®: cps de clordiazepóxido de 5 mg + amitriptilina 12,5 mg.
Usos. Depressão, enurese noturna, fibromialgia, dor na neuropatia herpética e diabética, profilaxia de cefaleia.
Contraindicações. Infarto agudo do miocárdio recente, distúrbios da condução cardíaca, prostatismo ou retenção urinária, íleo paralítico, glaucoma de ângulo fechado, uso de IMAO nos últimos 14 dias.
Posologia. Iniciar com 25 mg/dia, VO, e aumentar 25 mg a cada dois ou três dias. As doses variam entre 75-300 mg/dia no tratamento da depressão, sendo usada, em média, a dose de 150 mg/dia. Pode ser administrada em dose única ao deitar. A retirada deve ser gradual, 25 mg/mês. Para dor crônica, usa-se em doses baixas (em média, inicia-se com 25 mg/dia, com dose usual de 100 mg/dia).
Modo de administração. VO. Pode ser administrada com ou sem alimentos.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção*: é adequada a partir do trato gastrintestinal (TGI).

- *Pico plasmático:* ~4 h.
- *Biotransformação*: metabolismo hepático à nortriptilina (metabólito ativo).
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: ~95%.
- *Meia-vida*: 15 h.
- *Eliminação*: na urina (18% na forma de droga inalterada) e nas fezes (em pequenas quantidades).

Ajuste para função hepática e renal. Usar com cautela na insuficiência hepática (IH). Não necessita de ajuste na insuficiência renal (IR), nem dose após hemodiálise (não é dialisada), mas deve ser utilizada com cautela.

Efeitos adversos. Hipotensão postural, taquicardia, alterações no ECG, arritmias, palpitação, tontura, insônia, sedação, fadiga, ansiedade, déficit cognitivo, convulsões, síndrome extrapiramidal, cefaleia, *rash*, fotossensibilidade, alopecia, síndrome da secreção inapropriada do hormônio antidiurético, ganho de peso, boca seca, constipação, náusea, vômitos, anorexia, diarreia, retenção urinária, tremor, diminuição da libido, agranulocitose, virada maníaca, síndrome noradrenérgica.

Interações. A amitriptilina aumenta os efeitos de anticolinérgicos e de outros depressores do sistema nervoso central – SNC (sedativos, hipnóticos); também da carbamazepina, da clorpropamida e da varfarina. O uso concomitante com IMAOs aumenta o risco de síndrome serotonérgica. ISRS, cimetidina, indinavir, ritonavir, diltiazem, valproato e verapamil inibem o metabolismo dos antidepressivos tricíclicos, o que pode resultar em toxicidade. O uso de lítio pode aumentar o risco de neurotoxicidade. O metabolismo de fenotiazinas pode ser alterado. O uso com drogas que também prolongam o intervalo QT pode predispor a arritmias (quinidina, procainamida, disopiramida, cisaprida). A colestiramina pode reduzir a sua absorção. Evitar o consumo de álcool.

Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação. A presença de tricíclicos e seus metabólitos ativos no leite materno é baixa, muitas vezes indetectável, sendo a amitriptilina considerada um fármaco seguro na lactação.

Comentários

- Usar com cautela em pacientes com doença cardíaca e/ou distúrbios de condução.
- A amitriptilina deve ser evitada em idosos, pois é uma droga com muitos efeitos cardiovasculares (especialmente hipotensão) e anticolinérgicos.
- A monitoração dos níveis séricos pode ser necessária, sendo os valores de referência entre 93-140 μg/mL.
- A sedação é particularmente maior com esse antidepressivo tricíclico.

Clomipramina

Genérico. Cloridrato de clomipramina.

Apresentações. Cpr revestidos de 10 e 25 mg.

Nomes comerciais. Anafranil®, Anafranil SR®, Clo®.

Apresentações. Cpr de 10 e 25 mg; cpr de liberação lenta de 75 mg.

Usos. Depressão, transtorno obsessivo-compulsivo, transtorno do pânico, transtorno dismórfico corporal, ejaculação precoce.

Contraindicações. Infarto agudo do miocárdio recente, glaucoma de ângulo fechado, bloqueio de ramo, prostatismo, íleo paralítico, feocromocitoma. Uso concomitante de IMAO, outras alterações na condução cardíaca, insuficiência cardíaca congestiva (ICC), quadros demenciais, déficits cognitivos e convulsões são contraindicações relativas.

Posologia. Iniciar com 25 mg/dia, VO, em dose única à noite, e ir aumentando 25 mg a cada 2 ou 3 dias. A dose pode ser dividida em duas tomadas diárias para minimizar os efeitos adversos. A re-

tirada deve ser gradual. As doses usuais para o tratamento da depressão variam de 75-250 mg/dia. No transtorno do pânico, iniciar com 10 mg/dia e ir aumentando até 75-150 mg/dia. No transtorno obsessivo-compulsivo, as doses necessárias são geralmente um pouco maiores, de 150-200 mg, podendo chegar a 300 mg/dia.

Modo de administração. VO. Pode ser administrada com ou sem alimentos. Se tolerada, a dose diária pode ser administrada ao deitar para evitar sedação no dia posterior.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção*: é adequada a partir do TGI.
- *Biotransformação*: metabolismo hepático, formando o metabólito ativo desmetilclomipramina; extenso metabolismo de primeira passagem.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: 97%.
- *Meia-vida*: ~32 h; ~69 h para o seu metabólito ativo.
- *Eliminação*: urina e fezes.

Ajuste para função hepática e renal. Usar com cautela nas disfunções hepática ou renal.

Efeitos adversos. Os mais frequentes (> 1%) incluem tontura, cefaleia, insônia, nervosismo, diminuição da libido, boca seca, constipação intestinal, aumento do apetite, náusea, ganho de peso, dispepsia, anorexia, dor abdominal, fadiga, tremor, diaforese, hipotensão, palpitação, taquicardia, confusão, pesadelos, parestesia, déficit de memória, *rash*, diarreia, vômito, visão borrada. Os efeitos adversos raros (< 1%) são alopecia, galactorreia, hiperacusia, fotossensibilidade, convulsões, síndrome de secreção inapropriada do hormônio antidiurético.

Interações. A clomipramina aumenta os efeitos de anticolinérgicos e de outros depressores do SNC (sedativos, hipnóticos); também da carbamazepina, da clorpropamida e da varfarina. ISRS, cimetidina, omeprazol, cetoconazol, indinavir, ritonavir e outros inibidores CY1A2, 2C19 e 2D6 inibem o metabolismo dos antidepressivos tricíclicos, o que pode resultar em toxicidade. Amiodarona, ciprofloxacino, fluvoxamina, lomefloxacino, ofloxacina e rofecoxibe podem aumentar os níveis de clomipramina. Também podem aumentar os seus níveis séricos: delavirdina, fluconazol, genfibrozila, isoniazida e ticlopidina. O metabolismo de fenotiazinas pode ser alterado. O uso concomitante com IMAOs aumenta o risco de síndrome serotonérgica. O uso com drogas que também prolongam o intervalo QT pode predispor a arritmias (quinidina, procainamida, disopiramida, cisaprida). Carbamazepina, fenobarbital, fenitoína e rifampicina podem aumentar o seu metabolismo. A colestiramina pode reduzir a sua absorção. Evitar o consumo de álcool.

Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação. É secretada no leite materno, não recomendada na lactação.

Comentários

- A clomipramina deve ser evitada em idosos pelos intensos efeitos adversos anticolinérgicos e cardiovasculares.
- Essa droga se destaca, entre os demais antidepressivos tricíclicos, especialmente pela maior intensidade de disfunção sexual e diminuição do limiar convulsivante.
- A monitoração dos níveis séricos pode ser necessária, sendo os valores de referência entre 200 e 250 μg/mL.

Imipramina

Nomes comerciais. Clomipran®, Depramina®, Imipra®, Mepramin®, Tofranil®, Tofranil pamoato®.

Apresentações. Cpr de 10 e 25 mg; drg de 10 e 25 mg; Tofranil pamoato®: cps de 75 e 150 mg.

Usos. Depressão, transtorno do pânico, transtorno de ansiedade generalizada, enurese noturna.

Contraindicações. Infarto agudo do miocárdio recente, glaucoma de ângulo fechado, bloqueio de ramo, prostatismo, íleo paralítico, feocromocitoma. Uso concomitante de IMAOs, outras alterações na condução cardíaca, ICC e convulsões são contraindicações relativas.

Posologia. Iniciar com 25 mg/dia, VO, dose única à noite e ir aumentado 25 mg a cada 2 ou 3 dias. Em idosos, iniciar com 10 mg/dia. As doses para tratamento de depressão variam entre 75-300 mg/dia. Se ocorrerem efeitos adversos intensos, fracionar a dose em duas tomadas. A retirada deve ser gradual. No transtorno do pânico, iniciar com 10 mg/dia e ir aumentando até 75-150 mg/dia.

Modo de administração. VO. Pode ser administrada com ou sem alimentos.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção*: é adequada a partir do TGI.
- *Biotransformação*: metabolismo hepático, formando o metabólito ativo desipramina; significativo metabolismo de primeira passagem.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: 99%.
- *Meia-vida*: 6-18 h.
- *Eliminação*: urina (na forma de metabólitos).

Ajuste para função hepática e renal. Usar com cautela nas disfunções hepática ou renal.

Efeitos adversos. Hipotensão postural, taquicardia, alterações no ECG, arritmias, hipertensão, palpitação, confusão, delírio, alucinações, tontura, insônia, sedação, fadiga, ansiedade, déficit cognitivo, convulsões, síndrome extrapiramidal, cefaleia, *rash*, fotossensibilidade, alopecia, alteração das enzimas hepáticas, icterícia, síndrome da secreção inapropriada do hormônio antidiurético, ganho de peso, boca seca, constipação, náusea, vômitos, anorexia, diarreia, retenção urinária, tremor, diminuição ou aumento da libido, agranulocitose, virada maníaca, síndrome noradrenérgica.

Interações. A imipramina aumenta os efeitos de anticolinérgicos e de outros depressores do SNC (sedativos, hipnóticos); também da carbamazepina, da clorpropamida e da varfarina. ISRS, cimetidina, indinavir, ritonavir, diltiazem, valproato e verapamil inibem o metabolismo dos antidepressivos tricíclicos, o que pode resultar em toxicidade. Também podem aumentar os seus níveis séricos: delavirdina, fluconazol, fluvoxamina, genfibrozila, isoniazida, omeprazol e ticlopidina. O uso de lítio pode aumentar o risco de neurotoxicidade. O metabolismo de fenotiazinas pode estar alterado. Carbamazepina, fenobarbital e rifampicina podem diminuir o seu metabolismo. A colestiramina pode inibir a sua absorção. Evitar o consumo de álcool.

Gestação e lactação. Categoria de risco D na gestação. É considerada um dos antidepressivos tricíclicos mais seguros durante a lactação.

Comentários

- Usar com cautela em pacientes com doença cardíaca e/ou distúrbios de condução.
- A imipramina deve ser evitada em idosos, pois é uma droga com muitos efeitos cardiovasculares (especialmente ocorrendo hipotensão) e anticolinérgicos.
- A monitoração dos níveis séricos pode ser necessária, sendo os valores de referência entre 200 e 250 μg/mL.

Nortriptilina

Genérico. Cloridrato de nortriptilina.

Apresentações. Cps de 10, 25, 50 e 75 mg.

Nome comercial. Pamelor®.
Apresentações. Cps de 10, 25, 50 e 75 mg; fr 100 mL de solução oral com 2 mg/mL.
Usos. Depressão, cessação do tabagismo.
Contraindicações. Infarto agudo do miocárdio recente, bloqueio de ramo. Uso concomitante de IMAOs, outras alterações na condução cardíaca, ICC, prostatismo, íleo paralítico, glaucoma de ângulo fechado e convulsões são contraindicações relativas.
Posologia. Iniciar com 25 mg, VO, à noite e aumentar 25 mg a cada 3 dias. A dose usual de manutenção na depressão é de 75 mg/dia, podendo variar entre 50 e 150 mg/dia. Pode ser usada em dose única diária, à noite. Em idosos, iniciar com 10 mg e ir aumentando a dose de acordo com a resposta clínica; observar que são recomendadas doses baixas para esses pacientes (30-50 mg/dia). Na cessação do tabagismo, 25-75 mg/dia, iniciando 10-14 dias antes do dia da parada. A retirada deve ser gradual.
Modo de administração. VO. Pode ser administrada com ou sem alimentos.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção*: é adequada a partir do TGI.
- *Pico plasmático:* 7-8,5 h.
- *Biotransformação*: extenso metabolismo hepático de primeira passagem.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: 93-95%.
- *Meia-vida*: 28-31 h; aumentada em idosos.
- *Eliminação*: urina (na forma de metabólitos), e fezes (em pequena quantidade).

Ajuste para função hepática e renal. Usar com cautela na IH. Não necessita de ajuste na IR, nem dose após hemodiálise (não é dialisada).
Efeitos adversos. Hipotensão postural, taquicardia, alterações no ECG, arritmias, hipertensão, palpitação, confusão, delírio, alucinações, tontura, insônia, sedação, fadiga, ansiedade, déficit cognitivo, convulsões, síndrome extrapiramidal, cefaleia, *rash*, fotossensibilidade, alopecia, alteração das enzimas hepáticas, icterícia, síndrome da secreção inapropriada do hormônio antidiurético, ganho de peso, boca seca, constipação, náusea, vômitos, anorexia, diarreia, retenção urinária, tremor, diminuição da libido, agranulocitose, virada maníaca, síndrome noradrenérgica.
Interações. A nortriptilina aumenta os efeitos de anticolinérgicos e de outros depressores do SNC (sedativos, hipnóticos); também da carbamazepina, clorpropamida e varfarina. ISRS, cimetidina, indinavir, ritonavir, diltiazem, valproato e verapamil inibem o metabolismo dos antidepressivos tricíclicos, o que pode resultar em toxicidade. O uso de lítio pode aumentar o risco de neurotoxicidade. O metabolismo de fenotiazinas pode estar alterado. Carbamazepina, fenobarbital e rifampicina podem aumentar o seu metabolismo. Evitar o consumo de álcool.
Gestação e lactação. Categoria de risco D na gestação. É secretada no leite materno, é contraindicada na lactação.

Comentários

- É o antidepressivo tricíclico disponível com menores efeitos anticolinérgicos e cardiovasculares, sendo o fármaco de escolha para os idosos quando estiver indicado um antidepressivo tricíclico.
- A monitoração dos níveis séricos pode ser necessária, sendo os valores de referência entre 50 e 150 μg/mL.

INIBIDORES SELETIVOS DA RECAPTAÇÃO DA SEROTONINA

Esse grupo farmacológico de antidepressivo foi introduzido em 1987, sendo o

seu primeiro representante a fluoxetina. Os ISRS são tão eficazes quanto os antidepressivos mais antigos, mas são mais bem tolerados e seguros e possuem maior comodidade posológica do que os antidepressivos tricíclicos, sendo, assim, a primeira escolha para os casos de depressão quando o tratamento farmacológico está indicado, particularmente para a depressão moderada. O custo do tratamento com ISRS, entretanto, é maior do que o custo com tricíclicos.

Os efeitos terapêuticos dos ISRS advêm do bloqueio da bomba de recaptação da serotonina (5-HT1A, 5-HT2C e 5-HT3C) no terminal nervoso pré-sináptico. Esse efeito imediato aumenta a disponibilidade desse neurotransmissor na fenda sináptica e é o responsável também pelos seus efeitos colaterais. O aumento sustentado de neurotransmissores na fenda provoca uma dessensibilização dos receptores de serotonina (*down regulation*). Com isso, há liberação da neurotransmissão serotonérgica, a qual ocorre tardiamente e é responsável pelos efeitos antidepressivos dos ISRS. O bloqueio da recaptação de noradrenalina e de dopamina não é significativo para a maioria dos ISRS, mas a paroxetina exerce algum bloqueio na recaptação de noradrenalina. Também não há afinidade pelos receptores muscarínicos, colinérgicos, H1 histamínicos e α1-adrenérgicos para a maioria dos ISRS, mas a paroxetina e a sertralina apresentam alguma atividade.

O efeito adverso mais comum a longo prazo é disfunção sexual, com uma incidência entre 50 e 80%. As queixas mais comuns são anorgasmia e redução da libido. Embora a fluoxetina possa estar relacionada com perda de peso, a associação com ganho de peso pode ser importante (especialmente com a paroxetina em mulheres jovens). Ainda não está esclarecida uma relação de causa e efeito entre a utilização de ISRS e o aumento do risco de suicídio. Entretanto, alguns pacientes se tornam mais ansiosos e agitados quando começam a usar um ISRS; dessa forma, os pacientes deprimidos devem ser monitorados durante as primeiras semanas de tratamento.

Citalopram

Genérico. Citalopram.
Apresentação. Cpr revestidos de 20 mg.
Nomes comerciais. Alcytam®, Cipramil®, Citta®, Denyl®, Maxapran®, Procimax®, Zocipan®.
Apresentações. Cpr de 20 e 40 mg.
Usos. Depressão, transtorno obsessivo-compulsivo, transtorno do pânico.
Contraindicações. Uso de IMAOs nas duas últimas semanas (deve ser obedecido um intervalo de 14 dias ou mais entre os dois fármacos).
Posologia. 20 mg, 1x/dia. Em idosos, iniciar com 10 mg/dia. Se necessário, aumentar a dose em 20 mg a cada semana. Dose máxima de 60 mg/dia; em idosos, é de 40 mg/dia. A retirada deve ser gradual.
Modo de administração. VO. Pode ser administrado com ou sem alimentos.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção*: é rápida a partir do TGI.
- *Pico plasmático:* 4 h.
- *Biodisponibilidade*: ~80%.
- *Biotransformação*: metabolismo hepático, com a formação de metabólitos menos potentes.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: 80%.
- *Meia-vida*: 35 h. Nos pacientes idosos, ocorre uma redução da depuração do citalopram, que pode chegar a 50%.
- *Eliminação*: principalmente urinária (10% da droga é excretada inalterada na urina).

Ajuste para função renal. A dose deve ser reduzida na IH e na IR moderada a grave.
Efeitos adversos. Comuns (> 1%): sonolência, insônia, náusea, boca seca, diafo-

rese, ansiedade, anorexia, agitação, *rash*, prurido, disfunção sexual, diarreia, dispepsia, vômitos, dor abdominal, ganho de peso, tremor, artralgia, mialgia, tosse. Incomuns (< 1%): insuficiência renal aguda, reações alérgicas, delírio, discinesia, necrólise epidérmica, anemia hemolítica, arritmias, síndrome da secreção inadequada do hormônio antidiurético, síndrome serotonérgica, convulsões.

Interações. O uso concomitante com IMAOs é contraindicado. Podem aumentar os níveis de citalopram: delavirdina, fluconazol, genfibrozila, omeprazol, ticlopidina, macrolídeos, diclofenaco, nefazodona, inibidores da protease e verapamil. Podem aumentar o risco de síndrome serotonérgica: ISRS, triptanos, buspirona, meperidina, nefazodona, agonistas serotonérgicos, sibutramina, tramadol, venlafaxina. O risco de hiponatremia aumenta com o uso de diuréticos. A resposta à varfarina é alterada. O citalopram aumenta os níveis/efeitos dos antidepressivos tricíclicos. Carbamazepina, fenitoína e rifampicina podem diminuir os níveis de citalopram. Evitar o consumo de álcool.

Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação. É secretada no leite materno, não recomendada na lactação. Há poucos dados, devendo ser usado na gestação e na lactação apenas se não houver opção mais segura e deve ser evitado no primeiro trimestre de gestação.

Comentários

- O citalopram, apesar de ter a sua farmacocinética alterada em idosos, é uma alternativa para esses pacientes, pois não apresenta efeitos sobre o sistema cardiovascular. Além disso, tem perfil favorável de interações, o que é um aspecto a ser considerado em pacientes que utilizam diversos fármacos.
- Deve-se atentar para sintomas de hiponatremia (confusão, letargia, mal-estar, convulsões), principalmente em idosos.

Escitalopram

Nome comercial. Lexapro®.

Apresentação. Cpr revestidos de 10 ou 20 mg.

Usos. Depressão, transtorno de ansiedade generalizada.

Contraindicações. Uso de IMAOs nas duas últimas semanas (deve ser obedecido um intervalo de 14 dias ou mais entre os dois fármacos).

Posologia. Iniciar com 10 mg, 1x/dia, VO, podendo ser aumentada para 20 mg/dia após 4-5 dias. Em relação às concentrações plasmáticas, 10 mg de escitalopram são bioequivalentes a 20 mg de citalopram. Em idosos, sugere-se usar 5 mg/dia. A retirada deve ser gradual.

Modo de administração. VO. Os comprimidos podem ser ingeridos com ou sem alimentos, a qualquer hora do dia.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção*: é rápida a partir do TGI.
- *Pico plasmático:* 4 h.
- *Biotransformação*: metabolismo hepático, formando metabólitos ativos – o S-desmetilcitalopram.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: 56%.
- *Meia-vida*: 27-32 h para o escitalopram; 14 h para o seu metabólito.
- *Eliminação*: urina.

Ajuste para função hepática e renal. Usar 10 mg/dia na IH. Se a depuração da creatinina endógena (DCE) < 20 mL/min, usar com cautela.

Efeitos adversos. Os efeitos adversos mais comuns (> 1%) são náusea, dor torácica, hipertensão, palpitação, insônia, sonolência, tontura, fadiga, dificuldade de concentração, febre, irritabilidade, letargia, vertigem, *rash*, diminuição da libido, anorgasmia, diarreia, boca seca, diminuição ou

aumento do apetite, constipação, flatulência, impotência, distúrbios de ejaculação, infecção do trato urinário, tremor, parestesia, mialgia, visão borrada, sinusite, rinite, síndrome *flu-like*. Incomumente (< 1%) podem ocorrer insuficiência renal aguda, acatisia, anemia, confusão, delírio, convulsões, alterações no ECG, tendência suicida, síndrome serotonérgica, arritmias.

Interações. O uso concomitante com IMAOs é contraindicado. Podem aumentar os seus níveis séricos: delavirdina, fluconazol, fluvoxamina, genfibrozila, isoniazida, omeprazol e ticlopidina. Podem aumentar o risco de síndrome serotonérgica: ISRS, triptanos, buspirona, meperidina, nefazodona, agonistas serotonérgicos, sibutramina, tramadol, venlafaxina. O escitalopram aumenta os níveis/efeitos dos antidepressivos tricíclicos. Evitar o consumo de álcool.

Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação. É secretado no leite materno, não recomendado na lactação.

Fluoxetina

Genérico. Cloridrato de fluoxetina.

Apresentações. Cps ou cpr de 10 e 20 mg; fr de 20 mL com 20 mg/mL.

Nomes comerciais. Daforin®, Deprax®, Depress®, Eufor 20®, Fluox®, Fluoxetin®, Fluxene®, Prozac®, Prozac Durapac®, Psiquial®, Verotina S®.

Apresentações. Cps ou cpr de 10 e 20 mg; fr de 20 mL com 20 mg/mL; cps gastrorresistentes de 90 mg (Prozac Durapac®, Verotina S®).

Usos. Depressão, transtorno obsessivo-compulsivo, transtorno do pânico, bulimia nervosa, transtorno disfórico pré-menstrual, transtorno de estresse pós-traumático, transtorno dismórfico corporal.

Contraindicações. Uso de IMAOs nas duas últimas semanas (deve ser obedecido um intervalo de cinco semanas entre os fármacos caso a fluoxetina estiver sendo usada e tiver de ser iniciado um IMAO).

Posologia. Iniciar com dose de 20 mg/dia, VO, pela manhã, e ir aumentando conforme a resposta ao tratamento. Nos idosos, pode ser necessário iniciar o tratamento com 10 mg/dia. Na depressão, as doses necessárias são geralmente de 20-40 mg/dia; na distimia, de 40 mg/dia; no transtorno obsessivo-compulsivo, de 40-80 mg/dia; na bulimia, de 60 mg/dia; no transtorno do pânico, de 20 mg/dia (iniciar com 5 mg/dia para prevenir aumento da ansiedade e inquietude comuns no início do tratamento). As formulações com revestimento para absorção entérica lenta podem ser administradas 1x/semana (cápsulas de 90 mg). A retirada pode ser abrupta, em função de sua longa meia-vida.

Modo de administração. VO. Administrar durante ou logo após as refeições para evitar efeitos gastrintestinais, administrar pela manhã em dose única diária.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção*: é adequada a partir do TGI. A ingestão com alimentos diminui a velocidade de absorção, mas não a quantidade.
- *Pico plasmático:* 6-8 h.
- *Biodisponibilidade*: 72-90%.
- *Biotransformação*: metabolismo hepático, formando o metabólito ativo norfluoxetina (atividade semelhante à fluoxetina). A fluoxetina inibe o seu próprio metabolismo.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: 95%.
- *Meia-vida*: é variável; 4-6 dias no tratamento de manutenção para a droga inalterada; 9,3 dias para o seu metabólito.
- *Eliminação*: principalmente na urina (10% a norfluoxetina).

Ajuste para função hepática e renal. Reduzir a dose ou a frequência de administração em pacientes cirróticos ou com IH. Não é necessário ajuste de dose para a

função renal, nem a administração após a hemodiálise (não é dialisada).

Efeitos adversos. A fluoxetina pode produzir diversas reações, entretanto é apresentada uma lista sumária dos principais efeitos adversos relacionados aos sistemas orgânicos. As reações mais comuns são insônia, cefaleia, ansiedade, sonolência, diminuição da libido, náusea, diarreia, anorexia, boca seca, fraqueza, tremor, faringite, febre, hipertensão, dor torácica, tontura, *rash*, prurido, impotência, perda ou ganho de peso, dispepsia, constipação, visão borrada, tosse. Efeitos adversos incomuns (< 1%) incluem alopecia, arritmia, asma, colelitíase, discinesia, alucinações, hepatite idiossincrática, pancreatite, pancitopenia, dismenorreia, edema, infecção urinária, hipotireoidismo, mania, proteinúria, parkinsonismo, síndrome da secreção inapropriada do ADH, síndrome serotonérgica.

Interações. O uso concomitante com IMAOs é contraindicado. A fluoxetina é um potente inibidor de diversas enzimas do citocromo P450, o que faz com que apresente um amplo perfil de interações medicamentosas. Podem aumentar os níveis da fluoxetina: fluconazol, cetoconazol, genfibrozila, nicardipina, AINEs, sulfonamidas e pioglitazona. Podem aumentar o risco de síndrome serotonérgica: ISRS, triptanos, buspirona, meperidina, nefazodona, agonistas serotonérgicos, sibutramina, tramadol, venlafaxina. A fluoxetina pode aumentar os níveis de benzodiazepínicos, betabloqueadores (exceto o atenolol), carbamazepina, clozapina, digoxina, haloperidol, estatinas, fenitoína, antidepressivos tricíclicos, ácido valproico. Há relatos de casos de aumento importante do International Normalized Ratio (INR) quando a fluoxetina (20 mg) é associada à varfarina. O risco de hiponatremia aumenta com o uso de diuréticos. Carbamazepina, fenobarbital, fenitoína e rifampicina podem diminuir os níveis de fluoxetina. Os níveis do lítio podem estar diminuídos com o uso associado de fluoxetina. Evitar o consumo de álcool.

Gestação e lactação. É um dos antidepressivos de escolha quando for indispensável o seu uso no terceiro trimestre de gestação (categoria de risco C). É secretada no leite materno em doses baixas, sendo considerada segura durante a amamentação.

Comentários

- Suspender a fluoxetina no mínimo cinco semanas antes de usar um IMAO.
- Usar a fluoxetina com cuidado em pacientes com diabete melito, história de epilepsia ou em pacientes tomando diversos medicamentos.
- A eficácia e a tolerabilidade de fluoxetina têm sido estabelecidas em crianças e adolescentes.

Fluvoxamina

Nome comercial. Luvox®.

Apresentação. Cpr de 100 mg.

Usos. Depressão, transtorno obsessivo-compulsivo, transtorno do pânico.

Contraindicações. Uso de IMAOs nas duas últimas semanas (deve ser obedecido um intervalo de duas semanas entre os dois fármacos).

Posologia. Iniciar com 50 mg, 1x/dia, ao deitar, aumentando gradualmente 50 mg a cada 4-7 dias. Dose usual de 100-300 mg/dia. Doses maiores de 100 mg/dia devem ser divididas em duas tomadas diárias. A maior dose deve ser administrada à noite. Idosos devem receber doses menores. A suspensão deve ser gradual.

Modo de administração. VO. Os comprimidos podem ser ingeridos com ou sem alimentos.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção*: é adequada a partir do TGI, não sendo afetada pelos alimentos.
- *Pico plasmático:* 3-8 h.
- *Biodisponibilidade*: 50%.

- *Biotransformação*: metabolismo hepático, formando metabólitos inativos.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: ~80%, especialmente à albumina.
- *Meia-vida*: ~15 h.
- *Estado de equilíbrio*: 10 dias.
- *Eliminação*: urina (4% na forma inalterada).

Ajuste para função hepática e renal. Iniciar mais gradualmente na IH, pois a depuração do medicamento pode estar diminuída. Reduzir a dose e usar com cautela na IR.

Efeitos adversos. Os mais comuns são cefaleia, sonolência, insônia, nervosismo, tontura, tremores, náusea, diarreia, xerostomia, fraqueza. Menos comumente, podem ocorrer palpitação, taquicardia, hipomania, agitação, ansiedade, amnésia, hipertonia, dor abdominal, dispepsia, constipação, ganho de peso, retardo da ejaculação, diminuição da libido, impotência, anorgasmia, retenção urinária, visão borrada, dispneia, artralgia, confusão mental, convulsão, galactorreia, hepatotoxicidade, hipotensão, *rash*, sudorese, vertigens.

Interações. A fluvoxamina não deve ser utilizada em combinação com IMAOs. O metabolismo da tioridazina e da mesoridazina pode ser inibido pela fluvoxamina, resultando em aumento dos seus níveis e do intervalo QT. A fluvoxamina pode aumentar os níveis de citalopram, diazepam, mexiletina, mirtazapina, fenitoína, propranolol, ropinirol, sertralina, teofilina e trifluoroperazina. Os seus níveis podem aumentar com o uso de amiodarona, anfetaminas, betabloqueadores seletivos, clorpromazina, ciprofloxacino, delavirdina, fluoxetina, cetoconazol, miconazol, norfloxacino, ofloxacina, paroxetina, pergolida, quinidina, ritonavir, rofecoxibe, ropinirol. Podem aumentar o risco de síndrome serotonérgica: ISRS, anfetaminas, triptanos, buspirona, meperidina, nefazodona, agonistas serotonérgicos, sibutramina, tramadol, venlafaxina. O uso com lítio pode aumentar a nefrotoxicidade. O risco de hiponatremia pode aumentar com o uso de diuréticos de alça. A fluvoxamina pode aumentar a resposta à varfarina. Carbamazepina, fenobarbital, fenitoína e rifampicina podem diminuir os níveis de fluvoxamina. Evitar o consumo de álcool.

Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação. É secretada no leite materno, não recomendada na lactação.

Comentários

- Usar com cautela em pacientes com história prévia de convulsões e epilepsia ou com risco de suicídio.
- A capacidade de concentração pode ser prejudicada em altas doses; orientar os pacientes a evitar dirigir automóveis ou operar máquinas perigosas.

Paroxetina

Genérico. Cloridrato de paroxetina.

Apresentação. Cpr de 20 mg; cpr revestidos de 20 mg.

Nomes comerciais. Aropax®, Arotin®, Benepax®, Cebrilin®, Depaxan®, Parox®, Paxil CR®, Paxtrat®, Pondera®, Roxetin®.

Apresentações. Cpr de 10, 15, 20, 25, 30 e 40 mg; formulação de liberação prolongada – cpr de 12,5 e 25 mg.

Usos. Depressão, transtorno obsessivo-compulsivo, transtorno de ansiedade generalizada, transtorno do pânico, fobia social generalizada, transtorno de estresse pós-traumático, distúrbio disfórico pré-menstrual, episódio depressivo do transtorno do humor bipolar.

Contraindicações. Uso de IMAOs nas duas últimas semanas (deve ser obedecido um intervalo de 14 dias ou mais entre os dois fármacos).

Posologia. Iniciar com 10 mg/dia para testar a tolerância do paciente; se não ocorrerem efeitos adversos, passar para 20 mg/dia. Dose máxima de 60 mg/dia. A suspensão deve ser gradual para evitar

sintomas de retirada, reduzindo-se 10 a 20 mg a cada 5-7 dias.

Modo de administração. VO. Pode ser administrada com ou sem alimentos. Administrá-la em dose única, à noite; se produzir insônia, usar pela manhã.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção*: é completa a partir do TGI.
- *Pico plasmático:* 5 h para os comprimidos de liberação imediata; 6-10 h para os comprimidos revestidos.
- *Biotransformação*: metabolismo hepático, formando metabólitos que aparentemente são inativos. Inibe o seu próprio metabolismo. O metabolismo não é linear, sendo inibido em altas doses ou em tratamentos prolongados.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: 95%.
- *Meia-vida*: 21 h.
- *Eliminação*: urina (64%, 2% como droga inalterada) e fezes (36%, < 1% como droga inalterada).

Ajuste para função hepática e renal. Na IH e IR graves, iniciar com 10 mg/dia; máximo de 20-40 mg/dia.

Efeitos adversos. Comuns (> 1%): cefaleia, sonolência, tontura, insônia, náusea, boca seca, constipação, diarreia, distúrbios da ejaculação, fraqueza, diaforese, palpitação, hipotensão postural, ansiedade, *rash*, diminuição da libido, visão borrada, anorexia, flatulência, dispepsia, tremor, parestesia, mialgia. Incomuns (< 1%): insuficiência renal aguda, agranulocitose, acinesia, alopecia, amenorreia, reações alérgicas, arritmias, ganho de peso, febre, parkinsonismo, virada maníaca, síndrome serotonérgica, síndrome da secreção inadequada do hormônio antidiurético, pancitopenia.

Interações. O uso concomitante com IMAOs é contraindicado. A paroxetina pode aumentar os níveis de benzodiazepínicos, carvedilol, carbamazepina, clozapina, digoxina, haloperidol, estatinas, fenitoína, antidepressivos tricíclicos e ácido valproico. Podem aumentar o risco de síndrome serotonérgica: ISRS, triptanos, buspirona, meperidina, nefazodona, agonistas serotonérgicos, sibutramina, tramadol, venlafaxina. O risco de nefrotoxicidade aumenta com o uso associado ao lítio. O risco de hiponatremia aumenta com o uso de diuréticos. O metabolismo de tioridazina e mesoridazina é reduzido, por isso pode haver prolongamento do intervalo QT. A resposta à varfarina é alterada. Os níveis de tramadol e codeína podem ser reduzidos. Evitar o consumo de álcool.

Gestação e lactação. Categoria de risco D na gestação. É secretada no leite materno em baixas concentrações; usar com cautela na lactação.

Comentários

- A paroxetina, apesar de ter a sua farmacocinética alterada em idosos, é uma alternativa para esses pacientes, pois não apresenta efeitos sobre o sistema cardiovascular e possui poucos efeitos anticolinérgicos.
- Usar com cautela em pacientes com diabete melito.

Sertralina

Genérico. Cloridrato de sertralina.

Apresentações. Cpr de 50 e 100 mg; cpr revestidos de 50 mg.

Nomes comerciais. Assert®, Dieloft®, Dieloft TPM®, Serenata®, Seronip®, Tolrest®, Zoloft®.

Apresentações. Cpr de 25, 50 e 100 mg; cps de 100 mg; cpr revestidos de 50 e 100 mg.

Usos. Depressão, transtorno obsessivo-compulsivo, transtorno do pânico, transtorno de estresse pós-traumático, fobia social, episódio depressivo de transtorno do humor bipolar, transtorno disfórico pré-menstrual, transtorno de ansiedade generalizada.

Contraindicações. Uso de IMAOs nas duas últimas semanas (deve ser obedecido um

intervalo de 14 dias ou mais entre os dois fármacos).

Posologia. Na depressão e na tensão pré-menstrual, iniciar com 50 mg/dia, VO, em dose única diária pela manhã, ou à noite, se ocorrer sonolência. No pânico e no transtorno de estresse pós-traumático, iniciar com 25 mg/dia; aumentar para 50 mg/dia na segunda semana. Em idosos, iniciar com 25 mg/dia. As alterações na dose devem ser realizadas com um intervalo mínimo de 7 dias, até a dose máxima de 200 mg/dia. A suspensão deve ser gradual para evitar os sintomas de abstinência, reduzindo 50 mg a cada 5 a 7 dias.

Modo de administração. VO. Pode ser administrada junto às refeições para minimizar os efeitos adversos gastrintestinais.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção*: é adequada a partir do TGI.
- *Pico plasmático:* 4,5-8,5 h.
- *Biodisponibilidade*: 88%.
- *Biotransformação*: metabolismo hepático de primeira passagem, formando metabólitos, como o N-desmetilsertralina.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: 98%.
- *Meia-vida*: 26 h para sertralina; 66 h para o seu metabólito.
- *Eliminação*: urina e fezes.

Ajuste para função hepática e renal. Diminuir a dose ou a frequência de administrações na IH. Não é necessário ajuste na IR, nem é necessário dose após a hemodiálise (não é dialisada).

Efeitos adversos. Os mais comuns (> 1%) incluem insônia, sonolência, tontura, cefaleia, fadiga, boca seca, diarreia, náusea, distúrbios da ejaculação, diminuição da libido, palpitação, agitação, ansiedade, *rash*, constipação, anorexia, dispepsia, ganho de peso, tremor, parestesia, visão borrada. Os efeitos adversos incomuns (< 1%) são insuficiência renal aguda, agranulocitose, reações alérgicas, arritmias, insuficiência hepática, hipotireoidismo, síndrome serotonérgica, síndrome de secreção inadequada do hormônio antidiurético, virada maníaca, ciclagem rápida.

Interações. O uso concomitante com IMAOs é contraindicado. Podem aumentar os níveis de sertralina: paroxetina, fluconazol, genfibrozila, cetoconazol, nicardipina, AINEs, sulfonamidas, omeprazol e ticlopidina. A sertralina pode aumentar os níveis de benzodiazepínicos, betabloqueadores, carbamazepina, clozapina, digoxina, haloperidol, estatinas, fenitoína, antidepressivos tricíclicos e ácido valproico. O risco de hiponatremia aumenta com o uso de diuréticos. Carbamazepina, fenobarbital, fenitoína e rifampicina podem diminuir os níveis de sertralina. O uso com lítio aumenta o risco de nefrotoxicidade. A resposta à varfarina é alterada. Evitar o consumo de álcool.

Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação. É secretada no leite materno em baixas concentrações. Estudos mostraram não haver efeitos adversos nos lactentes, sugerindo, ainda, a sertralina como um dos antidepressivos de primeira linha para ser usado durante a lactação.

Comentários

- A sertralina é segura em idosos, pois não apresenta efeitos sobre o sistema cardiovascular. Além disso, tem perfil favorável de interações, o que é um aspecto a ser considerado, especialmente em idosos, que frequentemente usam diversos fármacos.

INIBIDORES SELETIVOS DA RECAPTAÇÃO DE SEROTONINA E NORADRENALINA

A venlafaxina e a duloxetina são potentes inibidores seletivos da recaptação da serotonina e da noradrenalina (ISRSN), assim como

os antidepressivos tricíclicos. ISRSN são considerados seletivos por não apresentarem afinidade por outros receptores (muscarínicos, histaminérgicos e adrenérgicos), diferentemente dos tricíclicos. Os ISRSN são fracos inibidores da recaptação da dopamina.

Duloxetina

Nome comercial. Cymbalta®.
Apresentações. Cps de 30 e 60 mg.
Usos. Depressão, neuropatia diabética, transtorno de ansiedade generalizada.
Contraindicações. Uso de IMAOs nas duas últimas semanas (deve ser obedecido um intervalo de 14 dias ou mais entre os dois fármacos), glaucoma de ângulo fechado.
Posologia. Iniciar o tratamento com 30 mg, VO, 1x/dia, com o objetivo de atingir a dose de 60 mg/dia. O aumento da dose deve ser feito gradualmente, em um período de três semanas. Estudos avaliaram doses até 120 mg/dia, mas não encontraram aumentos na eficácia com doses acima de 60 mg/dia. A retirada deve ser gradual, para evitar a síndrome de retirada.
Modo de administração. VO. Pode-se ingerir as cápsulas com ou sem alimentos. Não mastigá-las ou parti-las.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção*: é adequada a partir do TGI. Os alimentos retardam o momento de pico sérico em 6-10 horas e reduzem a extensão da absorção em aproximadamente 10%.
- *Biotransformação*: metabolismo hepático, formando metabólitos inativos.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: > 90%.
- *Meia-vida*: 8,7-17,4 h.
- *Eliminação*: na urina (72%) e nas fezes (19%) na forma de metabólitos.

Ajuste para função hepática e renal. Não recomendado na IH e na IR (< 30 mL/min).
Efeitos adversos. Os mais comuns são constipação, diarreia, boca seca, náusea, fadiga, tontura, insônia, vômito, espasmo muscular, anorexia, diminuição do apetite, sonolência, tremor, sudorese, visão borrada, anorgasmia, diminuição da libido, distúrbios da ejaculação, aumento da pressão arterial, *rash*.
Interações. O uso de IMAOs está contraindicado. Cuidado com a administração concomitante de duloxetina e de ISRS, pois pode resultar em altas concentrações de duloxetina. Podem aumentar o risco de síndrome serotonérgica: ISRS, triptanos, buspirona, meperidina, nefazodona, agonistas serotonérgicos, sibutramina, tramadol, venlafaxina. A carbamazepina, o fenobarbital e a rifampicina podem diminuir os seus efeitos. Evitar o consumo de álcool.
Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação. É secretada no leite materno, não recomendada na lactação.

Comentários

- Usar com cautela em pacientes com insuficiência hepática, renal e/ou cardíaca.
- Não é necessário ajuste de dose para a idade, apesar da meia-vida estar aumentada em idosos.

Venlafaxina

Genérico. Cloridrato de venlafaxina.
Apresentações. Cpr de 37,5, 50, 75 e 150 mg.
Nomes comerciais. Alenthus XR®, Efexor XR®, Efexor®, Novidat®, Venlaxin®, Venlift OD®.
Apresentações. Cpr de 37,5, 50, 75 e 150 mg; cps de 75 e 150 mg.
Usos. Depressão, transtorno de ansiedade generalizada, transtorno de ansiedade social (ou fobia social), síndrome do pânico.
Contraindicações. Uso associado a IMAOs. Iniciar a venlafaxina após 14 dias de descontinuação do IMAO ou iniciar o IMAO após 7 dias de descontinuação da venlafaxina.

Posologia

- *Liberação imediata.* Iniciar com uma dose diária de 75 mg, VO, dividida em 2 ou 3 tomadas, e, se necessário, aumentar 75 mg após intervalos de 4 dias. Para depressão moderada, a dose pode chegar a 75 mg, 2x/dia; para depressão grave, 375 mg/dia, divididos em 3 administrações.
- *Liberação lenta.* 75-150 mg, 1x/dia, VO; dose máxima de 225 mg/dia. A retirada deve ser gradual, de 25 mg/dia, durante 5-7 dias, ou em até 2-4 semanas, em caso de tratamento prolongado, para evitar os sintomas de abstinência.

Modo de administração. VO. Ambas as formulações devem ser ingeridas com alimentos.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção*: é adequada a partir do TGI (92-100%).
- *Pico plasmático:* Cpr/cps de liberação imediata: 2 h para a venlafaxina; 3 h para oxidesmetilvenlafaxina (ODV). Cpr/cps de liberação lenta: 5,5 h para a venlafaxina; 9 h para ODV.
- *Biotransformação*: metabolismo hepático de primeira passagem, formando o metabólito ativo ODV.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: ~30%.
- *Meia-vida*: 3-7 h para a venlafaxina; 9-13 h para o ODV.
- *Eliminação*: na urina (~87%; 5% como droga inalterada).

Ajuste para função hepática e renal. Na IH moderada, reduzir a dose em 50%. Se DCE 10-70 mL/min, diminuir a dose em 25%. Na hemodiálise, reduzir a dose em 50% e administrar uma dose após cada sessão.

Efeitos adversos. Os efeitos adversos mais comuns (> 1%) são sonolência, cefaleia, insônia, tontura, nervosismo, boca seca, ansiedade, constipação, astenia, sudorese, náuseas, hipertensão, ejaculação anormal, distúrbio do orgasmo, diminuição da libido, taquicardia, hipotensão postural, dor torácica, infecções, prurido, *rash*. Os efeitos adversos mais raros (< 1%) são sangramento anormal, agranulocitose, acatisia, arritmias, ciclagem rápida, secreção inapropriada do hormônio antidiurético, necrólise epidérmica, síndrome serotonérgica, ideação suicida.

Interações. O uso de IMAOs, selegilina, buspirona, lítio, meperidina, nefazodona, agonistas serotonérgicos (p. ex., sumatriptano), sibutramina, ISRS, trazodona e antidepressivos tricíclicos podem aumentar o risco de síndrome serotonérgica. A venfalaxina pode diminuir os níveis de haloperidol. Podem aumentar os níveis de venlafaxina: antifúngicos azólicos, macrolídeos, inibidores de protease e diclofenaco. Carbamazepina, fenitoína, fenobarbital e rifampicina podem reduzir a concentração de venlafaxina. Não parece apresentar interações com o álcool. Usar com cautela a associação cimetidina e venlafaxina, especialmente nos idosos e nos portadores de hipertensão arterial e de disfunção hepática.

Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação. É secretado no leite materno, não recomendada na lactação.

Comentários

- Monitorar a pressão arterial, especialmente em pacientes que usam doses altas do fármaco (acima de 300 mg/dia).
- Não se mostrou superior aos outros fármacos usados para o tratamento da ansiedade generalizada.

ANTIDEPRESSIVOS ATÍPICOS

A **bupropiona** é o único inibidor da recaptação de noradrenalina e de dopamina atualmente disponível para o tratamento da

depressão maior. Não possui efeitos sobre os receptores serotonérgicos, muscarínicos, histamínicos e α-adrenérgicos.

A **mirtazapina** é um inibidor de noradrenalina e de serotonina com mecanismo alternativo ao bloqueio de recaptação em relação aos outros antidepressivos. Ela bloqueia os receptores α2-adrenérgicos pré-sinápticos centrais e os receptores 5-HT2 e 5-HT3 pós-sinápticos da serotonina. É um potente antagonista dos receptores H1 histamínicos e moderadamente potente antagonista dos receptores α1-adrenérgicos e colinérgicos muscarínicos.

A **nefazodona** e a **trazodona**, derivados da triazopiridina, são antidepressivos com características similares: inibição da recaptação da serotonina e antagonismo dos receptores 5-HT2A. A nefazodona também é fraco inibidor da noradrenalina com algum efeito ansiolítico. O antagonismo dos receptores α1-adrenérgicos é pequeno, mas é suficiente para predispor os pacientes à hipotensão ortostática. A trazodona bloqueia ainda os receptores histamínicos, produzindo sedação. O bloqueio dos receptores α1-adrenérgicos é responsável pelo risco de priapismo.

A bupropiona é frequentemente associada aos ISRS. O perfil de efeitos adversos é diferente dos demais antidepressivos, tendo pouco risco de disfunção sexual ou sedação e modesta queda de peso. Quanto aos efeitos adversos da mirtazapina, esta tem menor probabilidade de produzir náuseas e diarreias.

Bupropiona

Genérico. Cloridrato de bupropiona.
Apresentação. Cpr revestidos de 150 mg.
Nomes comerciais. Bup®, Wellbutrin SR®, Zetron®, Zyban®.
Apresentação. Cpr de 150 mg.
Usos. Depressão, tratamento da dependência da nicotina, transtorno de déficit de atenção/hiperatividade, episódio depressivo do transtorno bipolar do humor.
Contraindicações. Epilepsia, anorexia nervosa, bulimia, uso de IMAOs nas duas últimas semanas (deve ser obedecido um intervalo de 14 dias ou mais entre os dois fármacos).
Posologia. Na *depressão*, 150 mg, 1x/dia; dose máxima de 150 mg, 2x/dia. Na *cessação do tabagismo*, iniciar com dose única de 150 mg, durante 3 dias; após, 150 mg, 2x/dia. A interrupção do tabagismo deve ser feita preferencialmente na segunda semana de tratamento. Manter o tratamento por 7-12 semanas para tratar a dependência da nicotina. Em idosos, iniciar com doses menores – 50-100 mg/dia.
Modo de administração. VO. Os comprimidos podem ser ingeridos com ou sem alimentos. Preferencialmente, não mastigá-los ou parti-los.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção*: é rápida a partir do TGI.
- *Pico plasmático:* ~3 h para os cpr de liberação imediata; ~5 h para os cpr de liberação lenta.
- *Biodisponibilidade*: 5-20%.
- *Biotransformação*: metabolismo hepático, com a formação de metabólitos com 20-50% da potência da bupropiona.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: 85%.
- *Meia-vida*: 21 h (12-30 h).
- *Eliminação*: urina (87%) e fezes (10%), ambas na forma de metabólitos.

Ajuste para função hepática e renal. Usar com muita cautela na IH moderada a grave; considerar reduzir a dose ou a frequência de administração. Os efeitos da IR na farmacocinética da droga não foram estabelecidos; esses pacientes devem receber uma dose reduzida no início do tratamento e devem ser monitorados mais atentamente.
Efeitos adversos. Os efeitos adversos mais comuns (> 1%) são tontura, cefaleia, insônia, náusea, boca seca, faringite, arritmias, dor torácica, hipertensão, hipo-

tensão, palpitação, agitação, ansiedade, constipação, irritabilidade, visão borrada. Os efeitos adversos menos comuns (< 1%) incluem anemia, leucocitose, leucopenia, trombocitopenia, síncope, convulsões, enxaqueca, delírios, ganho de peso, urticária, *rash*, síndrome de Stevens-Johnson, alterações no orgasmo, diminuição da função sexual.

Interações. A cimetidina pode inibir o metabolismo da bupropiona e aumentar os seus efeitos adversos. A toxicidade é aumentada com IMAOs e levodopa. Antiarrítmicos, ISRS, betabloqueadores, antipsicóticos e antidepressivos tricíclicos podem aumentar o risco de convulsões quando houver uso concomitante com bupropiona. Sertralina e paroxetina podem aumentar os níveis de bupropiona. Carbamazepina, fenitoína, fenobarbital e rifampicina podem diminuir os níveis de bupropiona. Os efeitos da varfarina podem estar alterados. Evitar o consumo de álcool.

Gestação e lactação. Deve ser evitada na gestação (categoria de risco C), principalmente no primeiro trimestre. É secretada no leite materno, não recomendada na lactação.

Comentários

- Monitorar a pressão arterial.
- Usar com cautela em pacientes com risco de suicídio, em uso concomitante de fluoxetina ou de antiparkinsonianos e após a suspensão de álcool ou de benzodiazepínicos.

Mirtazapina

Genérico. Mirtazapina.

Apresentações. Cpr revestidos de 30 e 45 mg.

Nome comercial. Remeron Soltab®.

Apresentações. Cpr de 15, 30 e 45 mg.

Uso. Depressão.

Contraindicações. Uso de IMAOs nas duas últimas semanas (deve ser obedecido um intervalo de 14 dias ou mais entre os dois fármacos).

Posologia. Iniciar com 15 mg, 1x/dia. Aumentar a dose a cada 1-2 semanas até 30-45 mg, 1x/dia. Não retirar abruptamente.

Modo de administração. VO, à noite.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção*: é rápida a partir do TGI.
- *Pico plasmático:* 2 h.
- *Biodisponibilidade*: 50%.
- *Biotransformação*: metabolismo hepático linear, formando metabólitos ativos.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: 85%.
- *Meia-vida*: 20-40 h.
- *Eliminação*: urina (75%) e fezes (15%) na forma de metabólitos.

Ajuste para função hepática e renal. Não é necessário o ajuste para a função hepática e renal, mas os aumentos devem ser cautelosos, pois a depuração da droga pode estar diminuída em até 30% na IH e na IR e 50% na IR grave.

Efeitos adversos. Os mais comuns (> 1%) são sonolência, aumento do colesterol, aumento dos triglicerídeos, constipação, boca seca, aumento do apetite, ganho de peso, edema, tontura, vômitos, anorexia, dor abdominal, mialgia, tremor, fraqueza. Os menos comuns (< 1%) são agranulocitose, desidratação, aumento das enzimas hepáticas, linfadenopatia, neutropenia, hipotensão postural.

Interações. O uso de IMAOs está contraindicado. Podem aumentar os níveis de mirtazapina: antifúngicos azólicos, inibidores da protease, macrolídeos, ciprofloxacino, ofloxacina, fluoxetina, paroxetina, nefazodona, verapamil. Os efeitos sedativos aumentam com o uso de depressores do SNC, linezolida, IMAOs, selegilina e sibutramina. Carbamazepina, fenobarbital, fenitoína e rifampicina podem diminuir os efeitos da mirtazapina. Evitar o consumo de álcool.

Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação. A secreção no leite materno é desconhecida, não recomendada na lactação.

Comentários

- Em baixas doses, os efeitos sedativos tendem a ser maiores.
- Produz menos efeitos colaterais sexuais, insônia, náuseas e vômitos em relação aos outros antidepressivos.
- Não interfere na pressão arterial e no ritmo cardíaco, sendo, por isso, uma alternativa para a depressão pós-infarto do miocárdio.

Nefazodona

Nome comercial. Serzone®.
Apresentação. Cpr de 100 mg.
Uso. Depressão.
Contraindicações. Hipersensibilidade aos componentes da fórmula.
Posologia. Iniciar com 100 mg, 2x/dia (em idosos considerar 50 mg, 2x/dia como dose inicial). Os aumentos da dose devem ser feitos em intervalos de pelo menos uma semana. A dose ideal é de 300-600 mg/dia, dividida em duas tomadas (doses fora desse intervalo parecem não ser efetivas), mas, em idosos, recomendam-se doses não superiores a 400 mg/dia. A retirada deve ser gradual.
Modo de administração. VO. Pode ser ingerida com ou sem alimentos.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção*: é completa a partir do TGI, mas sofre intenso metabolismo de primeira passagem.
- *Pico plasmático:* 1-3 h.
- *Biodisponibilidade*: 15-23%.
- *Biotransformação*: metabolismo hepático.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: > 99%.
- *Meia-vida*: 2-4 h; é dose-dependente.
- *Eliminação*: urina (55%) e fezes (20-30%).

Ajuste para função hepática e renal. Usar doses menores na IH (50-100 mg/dia). Não é necessário ajuste na IR, mas usar com cautela.
Efeitos adversos. Os mais comuns incluem xerostomia, sonolência, tontura, fadiga, constipação, fraqueza, hipotensão postural, náusea. Menos comumente, pode ocorrer agitação, ansiedade, dispepsia, hepatite, hepatotoxicidade, insônia, sedação, tremor.
Interações. Não deve ser administrada junto com IMAOs (realizar um intervalo de pelo menos 14 dias entre esses medicamentos). Os níveis de carbamazepina, haloperidol, buspirona, benzodiazepínicos, ciclosporina e tacrolimus podem ser aumentados. O uso com atorvastatina, lovastatina e sinvastatina aumenta o risco de rabdomiólise. Os níveis de digoxina estão aumentados; recomenda-se, então, monitorar com cuidado a concentração sérica da digoxina.
Gestação e lactação. A segurança do uso na gestação ainda não foi devidamente estabelecida. A secreção no leite materno é desconhecida, não sendo recomendado o seu uso na lactação.

Comentários

- Usar com cautela em pacientes cardiopatas, com história de AVE ou IAM, desidratação, hipovolemia ou em uso de anti-hipertensivos.
- Monitorar periodicamente as provas de função hepática.

Trazodona

Nome comercial. Donaren®.
Apresentações. Cpr revestidos de 50 ou 100 mg.
Uso. Depressão.

Contraindicações. Infarto do miocárdio recente (menos de 6 meses), arritmias graves.

Posologia. Iniciar com 50 mg/dia, aumentando 50 mg/dia a cada 3-5 dias. A dose habitual de manutenção é de 300 mg/dia em doses divididas. Dose máxima de 600 mg/dia. Em idosos, iniciar com 25-50 mg ao deitar, aumentando 25-50 mg/dia a cada 3-4 dias, sendo a dose usual de 75-150 mg/dia.

Modo de administração. VO. Administrar logo após as refeições para prevenir irritação gástrica e tonturas.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção*: é rápida a partir do TGI.
- *Pico plasmático:* 1-2 h; é retardado com a ingestão concomitante de alimentos.
- *Biotransformação*: metabolismo hepático, com a formação de metabólito ativo.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: 89-95%.
- *Meia-vida*: 5-9 h.
- *Eliminação*: urina (75% dos seus metabólitos são excretados na urina).

Ajuste para função hepática e renal. Evitar o uso em pacientes com comprometimento hepático ou renal.

Efeitos adversos. Os mais comuns são tontura, cefaleia, sedação, náusea, boca seca, visão borrada. Os menos comuns são hipotensão, edema, confusão, diminuição da concentração, fadiga, incoordenação, diarreia, constipação, alteração do peso, tremor, mialgia, ejaculação retardada, ejaculação retrógrada, aumento ou diminuição da libido, congestão nasal, coriza, agitação, ansiedade, reações alérgicas, alopecia, bradicardia, taquicardia, sintomas extrapiramidais, hepatite, impotência, priapismo, *rash*, convulsão, retenção urinária, calorões, acatisia, agranulocitose, anemia, leucopenia, hepatotoxicidade, virada maníaca.

Interações. O uso conjunto com agentes serotonérgicos (buspirona e IMAOs) pode resultar em síndrome serotonérgica. O uso com outros psicotrópicos pode resultar em hipotensão adicional. A fluoxetina pode inibir o seu metabolismo, resultando em níveis plasmáticos elevados. A trazodona pode aumentar os efeitos de anfetaminas, betabloqueadores, fluoxetina, lidocaína, mirtazapina, nefazodona, paroxetina, risperidona, ritonavir, tioridazina, antidepressivos tricíclicos e venlafaxina. Os níveis de trazodona podem ser aumentados com antifúngicos azólicos, claritromicina, diclofenaco, doxiciclina, eritromicina, isoniazida, nefazodona, nicardipina, propofol, inibidores da protease, quinidina, telitromicina e verapamil. A trazodona inibe a resposta hipotensiva da clonidina. Os níveis de trazodona podem ser diminuídos por carbamazepina, nevirapina, fenobarbital, fenitoína e rifampicina. Os efeitos de codeína, hidrocodona, oxicodona e tramadol podem ser limitados. Evitar o consumo de álcool (aumenta a depressão do SNC).

Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação. É secretada no leite materno; usar com cautela.

Comentários

- Pode ser necessário até seis semanas para os efeitos terapêuticos aparecerem.
- Evitar dirigir automóveis e operar máquinas perigosas, pois esse medicamento produz sedação.
- Evitar o uso em pacientes com doenças cardíacas (arritmias, infarto agudo do miocárdio recente).
- Foi relatado um número significativo de casos de priapismo; orientar o paciente que, em caso de ereção prolongada, suspenda o medicamento e procure imediatamente atendimento médico de emergência.
- Diminui o limiar convulsivante, por isso utilizar com cautela em pacientes com história de epilepsia.

ANTIDEPRESSIVOS TETRACÍCLICOS

A **maprotilina** e a **mianserina** são as representantes dessa classe. Apresentam ação inibidora da noradrenalina. A maprotilina não possui ação sobre serotonina e dopamina. Já a mianserina é um potente antagonista dos receptores 5-HT1c e 5-HT2 e, em menor grau, dos receptores 5-HT3, mas não possui qualquer ação sobre a recaptação da dopamina.

Maprotilina

Nome comercial. Ludiomil®.
Apresentações. Cpr revestidos de 25 ou 75 mg.
Uso. Depressão.
Contraindicações. Transtornos convulsivos ou limiar convulsivante reduzido (danos cerebrais de diversas etiologias, alcoolismo), IAM recente (3-4 semanas), distúrbios de condução cardíaca, glaucoma de ângulo fechado, prostatismo, tratamento concomitante com IMAOs.
Posologia. Iniciar com 25 mg/dia e aumentar lentamente até atingir 100-150 mg/dia. Dose máxima de 225 mg, dividida em três tomadas. Em idosos: iniciar com 25 mg ao deitar; aumentar 25 mg a cada 3 dias e manter uma dose de 50-75 mg/dia. A elevação rápida da dose pode provocar convulsões. A retirada deve ser gradual.
Modo de administração. VO. Pode ser ingerida com ou sem alimentos.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção*: é lenta, mas adequada a partir do TGI.
- *Pico plasmático:* 12 h.
- *Biotransformação*: metabolismo hepático, gerando desmetilmaprotilina.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: 88%.
- *Meia-vida*: 27-58 h.
- *Eliminação*: urina e fezes.

Ajuste para função hepática e renal. Sem informação na IH. Diminuir a dose na doença renal crônica.

Efeitos adversos. Os mais frequentes são sonolência, fadiga, cefaleia, tremor, mioclonia, boca seca. Os menos comuns são aumento do apetite, inquietação, sedação, ansiedade, agitação, hipomania, agressividade, diminuição da memória, insônia, pesadelos, diminuição da capacidade de concentração, delírios, confusão, alucinações, tontura, disartrias, parestesias, fraqueza muscular, convulsão, ataxia, acatisia, alterações no ECG, discinesia, náusea, vômito, aumento das transaminases, hepatite, icterícia, constipação, sudorese, visão borrada, dificuldade de micção, taquicardia, palpitação, hipotensão, arritmias, distúrbios da condução, aumento da pressão arterial, *rash*, urticária, prurido, púrpura, alopecia, distúrbios da libido, impotência, retardo da ejaculação, ganho de peso, galactorreia, leucopenia.
Interações. A maprotilina aumenta os efeitos de anticolinérgicos e de outros depressores do SNC (sedativos, hipnóticos); também de carbamazepina, clorpropamida e varfarina. ISRS, cimetidina, indinavir, ritonavir, diltiazem, valproato e verapamil inibem o metabolismo dos antidepressivos tetracíclicos, o que pode resultar em toxicidade. O uso de lítio pode aumentar o risco de neurotoxicidade. O metabolismo de fenotiazinas pode estar alterado. Carbamazepina, fenobarbital, fenitoína e rifampicina podem aumentar o seu metabolismo. Evitar o consumo de álcool.
Gestação e lactação. Faltam evidências de segurança na gestação (categoria de risco B). Não há evidências de efeitos deletérios para o recém-nascido e para o lactente.

Comentários

- Usar com cautela em idosos, pois, nesses pacientes, é maior o risco de efeitos anticolinérgicos (hipotensão, retenção urinária, confusão).
- É o antidepressivo que mais baixa o limiar convulsivante.

- Usar com cautela em pacientes com risco de suicídio.
- Fazer ECG quando altas doses forem necessárias em idosos e em pacientes com doença cardíaca.

Mianserina

Nome comercial. Tolvon®.
Apresentação. Cpr de 30 mg.
Uso. Depressão.
Contraindicações. Diabete melito, insuficiência renal, cardíaca e hepática, glaucoma de ângulo fechado, hiperplasia prostática benigna.
Posologia. Iniciar com 30 mg/dia e aumentar a dose gradualmente a cada 3 dias. A dose de manutenção é de 30-90 mg/dia.
Modo de administração. VO. Administrar preferencialmente em dose única à noite. Pode ser administrada com ou sem alimentos.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção*: é adequada a partir do TGI.
- *Biotransformação*: metabolismo hepático.
- *Meia-vida*: 7-9 dias.
- *Eliminação*: urina e fezes.

Ajuste para função hepática e renal. Usar com cautela na IH ou na IR.
Efeitos adversos. Os comuns são boca seca, fadiga, sedação, sonolência, tontura. Menos comumente, podem ocorrer discrasias sanguíneas (agranulocitose), convulsão, hipomania, hipotensão, distúrbios da função hepática, hepatotoxicidade, icterícia, artralgia, edema, ginecomastia, aumento de peso, constipação, hiperglicemia, insônia, tremores, visão borrada.
Interações. Não administrar simultaneamente com IMAOs (observar um intervalo de duas semanas após a interrupção do IMAO). Pode haver potencialização dos efeitos depressores do SNC quando utilizada com ansiolíticos e antipsicóticos. A fenitoína reduz os seus níveis. Evitar o consumo de álcool (a depressão sobre o SNC pode ser potencializada).
Gestação e lactação. Uso não recomendado na gestação e na lactação, pois não há estudos suficientes que comprovem a sua segurança nessas condições.

Comentários

- Apresenta um perfil de efeitos adversos favorável em relação ao sistema colinérgico e cardiovascular, mas maior incidência de depressão medular que os outros antidepressivos.
- É recomendado hemograma de controle.
- Nos primeiros dias, pode ocorrer prejuízo da capacidade de concentração, por isso deve-se orientar o paciente a evitar dirigir automóveis e operar máquinas perigosas.
- Usar com cautela em pacientes com insuficiência cardíaca e diabete melito.

INIBIDORES DA MONOAMINOXIDASE

Os IMAOs foram introduzidos na década de 1950 e são eficazes no tratamento da depressão e do transtorno do pânico. A sua utilização vem declinando com a introdução de agentes antidepressivos novos, como os ISRS e a venlafaxina. Atualmente, estão indicados somente para o tratamento da depressão refratária, com características atípicas e/ou psicótica.

A enzima MAO-A catalisa principalmente a noradrenalina, a serotonina e a adrenalina; a tiramina e a dopamina são catalisadas tanto pela MAO-A quanto pela MAO-B. Essas enzimas são encontradas na membrana citoplasmática das mitocôndrias do SNC, do sistema nervoso simpático, no fígado e no TGI. Os IMAOs podem inibir reversível ou irreversivel-

mente essas enzimas. A **moclobemida** é um IMAO reversível do tipo A; a **tranilcipromina** é um inibidor irreversível da MAO, principalmente do tipo A.

O efeito colateral mais temido com os IMAOs é a crise hipertensiva induzida pela tiramina. Os IMAOs inibem as enzimas presentes no TGI que metabolizam a tiramina antes dela atingir a circulação. Com a inibição da MAO no TGI, a tiramina, um aminoácido com efeito pressor, entra na circulação sistêmica, podendo levar à hipertensão grave, cefaleia, rigidez de nuca, sudorese, náuseas e vômitos. Recomenda-se, por isso, a privação de alimentos que contenham tiramina em sua composição para os pacientes em tratamento com IMAOs. Entretanto, as restrições dietéticas são menos rígidas para a moclobemida, pois ela apresenta pouca atividade para a MAO-B, que é predominante no TGI. Outras vantagens dos IMAOs reversíveis em relação aos irreversíveis é que os primeiros não produzem efeitos adversos anticolinérgicos, como hipotensão postural ou ganho de peso.

Moclobemida

Nome comercial. Aurorix®.
Apresentações. Cpr de 150 e 300 mg.
Uso. Depressão.
Contraindicações. Hipertensão não controlada, IH, estados confusionais, anestesia, uso concomitante de agentes serotonérgicos (meperidina, antidepressivos tricíclicos, buspirona, bupropiona).
Posologia. Iniciar o tratamento com 150 mg, 2x/dia, e ir aumentando gradualmente até 600 mg/dia. A retirada deve ser gradual para evitar a síndrome de retirada.
Modo de administração. VO. Administrar imediatamente após as refeições.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção*: é rápida e completa (98%) a partir do TGI.
- *Pico plasmático:* < 1 h.
- *Biotransformação*: reação de oxidação.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: ~50%.
- *Meia-vida*: 1-2 h.
- *Eliminação*: urina (na forma de metabólitos [95%]).

Ajuste para função hepática e renal. Na IH, reduzir a dose em 30-50%. Não há dados disponíveis na IR e na reposição após diálise.
Efeitos adversos. Os mais comuns são taquicardia, hipotensão, cefaleia, distúrbio do sono, tontura, agitação, nervosismo, sedação, ansiedade, aumento do apetite, boca seca, náusea, constipação, diarreia, dor abdominal, vômito, fraqueza, visão borrada. Menos comumente (< 1%), podem ocorrer angina, reações alérgicas, confusão, delírio, dispneia, reações extrapiramidais, hipertensão, virada maníaca.
Interações. O uso concomitante com simpaticomiméticos, depressores do SNC, álcool, meperidina, bupropiona, buspirona e drogas serotonérgicas (p. ex., ISRS) é contraindicado. Respeitar um período de cinco semanas entre moclobemida e fluoxetina e de duas semanas com os demais antidepressivos. Cimetidina, delavirdina, fluconazol, fluvoxamina, genfibrozila, isoniazida, omeprazol e ticlopidina também podem aumentar os níveis de moclobemida. A moclobemida aumenta os efeitos dos analgésicos narcóticos. Os níveis da droga podem ser diminuídos com o uso de carbamazepina, fenitoína e rifampicina. A moclobemida pode diminuir a eficácia dos antipsicóticos e dos anti-hipertensivos. Evitar o consumo de álcool.
Gestação e lactação. O risco na gestação não está definido; não se recomenda o

uso. É secretada no leite materno, devendo-se avaliar, portanto, o risco/benefício.

Comentários

- Não é necessário ajustar a dose para os idosos. Nessa população, apresenta mínima cardiotoxicidade e efeitos anticolinérgicos.
- Usar com cautela em pacientes com feocromocitoma, tireotoxicose e disfunção renal.

Tranilcipromina

Nome comercial. Parnate®.
Apresentação. Cpr revestido de 10 mg.
Usos. Depressão, especialmente quadros com características atípicas, transtorno do pânico, fobia social.
Contraindicações. Hipertensão não controlada, feocromocitoma, doença hepática, renal ou cardiovascular, tireotoxicose, uso concomitante de simpaticomiméticos e inibidores da recaptação da serotonina.
Posologia. Iniciar com 10 mg, 2x/dia, e ir aumentando 10 mg em intervalos de 1-3 semanas. Dose máxima: 60 mg/dia. A administração em pequenas e múltiplas doses diárias pode reduzir os efeitos hipotensores. Usar com muito cuidado em idosos, quando a dose deve ser, então, reduzida pela metade. A descontinuação deve ser gradual para evitar síndrome de retirada.
Modo de administração. VO. Administrar pela manhã e após o almoço.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção*: é rápida a partir do TGI.
- *Pico plasmático:* ~2 h.
- *Biotransformação*: metabolismo hepático.
- *Meia-vida*: 90-190 min.
- *Eliminação*: urina.

Ajuste para função hepática e renal. Evitar o uso na IH e/ou na IR.

Efeitos adversos. Hipotensão postural, edema, tontura, cefaleia, distúrbios do sono, fadiga, hiper-reflexia, ataxia, mania, acinesia, confusão, perda de memória, *rash*, prurido, alopecia, hipernatremia, anorgasmia, distúrbios da ejaculação, impotência, síndrome da secreção inadequada do hormônio antidiurético, boca seca, constipação, ganho de peso, retenção urinária, leucopenia, agranulocitose, hepatite, tremor, visão borrada, glaucoma, diaforese.
Interações. O uso concomitante com os seguintes fármacos é contraindicado: ISRS, venfalaxina, buspirona, clomipramina, nefazodona, trazodona, clomipramina, sibutramina, opioides, lítio, descongestionantes nasais, simpaticomiméticos, broncodilatadores inalatórios, anestésicos locais com vasoconstritores, reserpina e metildopa. Os efeitos dos barbitúricos estão prolongados com o uso associado de tranilcipromina. Evitar o consumo de álcool.
Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação. É secretada no leite materno, não sendo recomendada na lactação.

Comentários

- A tranilcipromina pode diminuir os níveis de glicose, especialmente quando ocorre o uso de antidiabéticos orais.
- Os testes de função tireoidiana podem estar aumentados.
- Os alimentos contendo tiramina (queijos, vinho, cerveja, enlatados, fígado, iogurtes, bananas, chocolate e bebidas com cafeína) devem ser evitados pelo risco de crise hipertensiva.

OUTROS ANTIDEPRESSIVOS

A **reboxetina** é um inibidor seletivo da recaptação da noradrenalina. Possui fraca atividade sobre a recaptação de serotonina e de dopamina. Sem atividade significativa sobre os receptores muscarínicos e adrenérgicos.

A **tianeptina** possui efeito antidepressivo ao aumentar a recaptação de serotonina no córtex, no hipocampo e no sistema límbico.

A tianeptina é vantajosa em relação aos outros antidepressivos, pois não possui efeitos anticolinérgicos, nem induz modificações no peso. Além disso, tem atividade ansiolítica sem ser sedativo e tem baixo potencial para causar dependência.

Reboxetina

Nome comercial. Prolift®.
Apresentação. Cpr de 4 mg.
Usos. Depressão, transtorno do pânico.
Contraindicações. Hipersensibilidade aos componentes da fórmula.
Posologia. 4 mg, 2x/dia. Após três semanas, a dose pode ser aumentada para > 10 mg/dia caso a resposta seja incompleta. Em idosos, iniciar com 2 mg/dia e aumentar a dose de acordo com a tolerabilidade. Não é necessário descontinuar gradualmente a medicação.
Modo de administração. VO. Pode ser administrada com ou sem alimentos.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção*: é rápida a partir do TGI.
- *Pico plasmático:* 2 h.
- *Biotransformação*: metabolismo hepático.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: 97%, especialmente à fração alfa da glicoproteína.
- *Meia-vida*: 13 h.
- *Eliminação*: na urina.

Ajuste para função hepática e renal. Iniciar com 2 mg, 2x/dia, nos pacientes com IH ou IR moderada a grave; aumentar a dose de acordo com a tolerabilidade.
Efeitos adversos. Os mais comuns incluem boca seca, constipação, insônia, sudorese, taquicardia, vertigem, dificuldade de micção, retenção urinária, impotência. Menos comumente, podem ocorrer aumento da pressão arterial e da frequência cardíaca, agitação, extrassístoles, fadiga, náuseas, sedação, sonolência, vertigem.
Interações. Pode interagir com drogas de alta afinidade para a fração alfa da glicoproteína: dipiridamol, propranolol, metadona, imipramina, clorpromazina e anestésicos locais.
Gestação e lactação. Não é conhecido o potencial teratogênico dessa droga em humanos, por isso evitar o seu uso na gestação. Sem informação na lactação.

Tianeptina

Nome comercial. Stablon®.
Apresentação. Drg de 12,5 mg.
Usos. Depressão maior, distimia.
Contraindicações. Uso recente de IMAOs, gestação e lactação.
Posologia. 12,5 mg, 3x/dia. A retirada deve ser gradual (7-14 dias). A sua farmacocinética é pouco alterada pela idade, razão pela qual não precisa de ajuste de dose para pacientes idosos.
Modo de administração. VO. Ingerir os comprimidos antes das principais refeições.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção*: é rápida a partir do TGI.
- *Pico plasmático:* 1 h.
- *Biotransformação*: metabolismo hepático por oxidação.
- *Biodisponibilidade:* 99%.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: 95%.
- *Meia-vida*: 6,3 ± 2,5 h.
- *Eliminação*: urina (< 3% na forma inalterada da droga; 66% na forma de metabólitos).

Ajuste para função hepática e renal. Sem informação na IH. Na IR, usar 12,5 mg, 2x/dia.
Efeitos adversos. Os mais comuns são ansiedade, anorexia, fadiga, xerostomia, cefaleia, constipação, dificuldade de con-

centração, dor abdominal, hipotensão postural, insônia, náusea, amnésia, pesadelos, sonolência, tontura, vertigem. Menos comuns são sintomas de abstinência, agitação, reações de hipersensibilidade, alteração do paladar, calorões, dor precordial, dor lombar, extrassístoles, ganho de peso, irritabilidade, mialgia, palpitações, taquicardia, tremores, visão borrada.

Interações. Não disponíveis na literatura consultada.

Gestação e lactação. Contraindicada na gestação e na lactação.

REFERÊNCIAS

Berle JO, Steen VM, Aamo TO, Breilid H, Zahlsen K, Spigset O. Breastfeeding during maternal antidepressant treatment with serotonin reuptake inhibitors: infant exposure, clinical symptoms, and cytochrome p450 genotypes. J Clin Psychiatry. 2004;65(9):1228-34.

Brunton LL, Lazo JS, Parker KL. Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 11th ed. New York: McGraw-Hill; 2006.

Cordioli AV, editor. Psicofármacos: consulta rápida. 3. ed. Porto Alegre: Artmed; 2005.

Ebert MH, Loosen PT, Nurcombe B. Psiquiatria: diagnóstico e tratamento. Porto Alegre: Artmed; 2002.

Gentile S. Use of contemporary antidepressants during breastfeeding: a proposal for a specific safety index. Drug Saf. 2007;30(2):107-21.

Jiang W, Davidson JR. Antidepressant therapy in patients with ischemic heart disease. Am Heart J. 2005;150(5):871-81.

Lacy CF, Armstrong LL, Goldman MP, Lance LL. Drug information handbook international. 17th ed. Ohio: Lexi-Comp.; 2008-2009.

Mann JJ. The medical management of depression. N Engl J Med. 2005;353(17):1819-34.

Roose SP, Glassman AH, Seidman SN. Relationship between depression and other medical illness. JAMA. 2001;286(14):1687-90.

Sadock BJ, Sadock VA, Sussman N. Manual de farmacologia psiquiátrica de Kaplan & Sadock. 4. ed. Porto Alegre: Artmed; 2006.

Sadock BJ, Sadock VA. Synopsis of psychiatry: behaviour sciences/clinical psychiatry. 10th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007.

Sweetman SC. Martindale guía completa de consulta fármaco-terapéutica. 2. ed. Barcelona: Pharma; 2006.

Xavier RM, Albuquerque GC, Barros E. Laboratório na prática clínica: consulta rápida. 1. ed. Porto Alegre: Artmed; 2005.

51 ANTIPSICÓTICOS

Jordana de Fraga Guimarães
Éllen Alves de Almeida

As psicoses englobam um conjunto de transtornos que possuem características comuns, como perda do raciocínio lógico, incapacidade de julgamento, alucinações, ilusões e agressividade.

A esquizofrenia é o distúrbio psiquiátrico mais grave, altamente incapacitante, com uma prevalência de 1% na população.

As principais indicações para o uso de fármacos antipsicóticos, além da esquizofrenia, são:

- episódios de mania aguda associada com sintomas psicóticos (junto ao uso de lítio ou de algum outro estabilizador do humor)
- depressão com sintomas psicóticos (associado a um antidepressivo)
- agitação grave
- comportamento violento
- quadros de demência
- *delirium* em idosos

A tolerância aos efeitos antipsicóticos não é relatada, mas a perda de eficácia para os efeitos sedativos frequentemente se desenvolve após dias ou semanas de tratamento.

Uma vez diagnosticada a esquizofrenia, o tratamento com antipsicóticos está indicado. Inicialmente, é preferível um antipsicótico típico. Se não houver resposta adequada após duas tentativas usando drogas **típicas**, por tempo e dose adequados, um antipsicótico **atípico** pode ser tentado. O que determina a escolha é principalmente o perfil de efeitos adversos e os custos, pois todas se mostram igualmente eficazes, com exceção da clozapina, sendo reservada para casos refratários. O maior desafio para o uso dessas drogas é a adesão ao tratamento, prejudicada pela alta incidência de efeitos adversos. Pacientes jovens e do sexo masculino são especialmente propensos aos efeitos extrapiramidais; idosos são particularmente suscetíveis aos efeitos anticolinérgicos.

Os pacientes em uso de antipsicóticos devem ser orientados para terem cuidado ao dirigir automóveis e operar equipamentos perigosos pelo menos no início do tratamento.

Os efeitos antipsicóticos podem demorar de 3 a 8 semanas para aparecer. Já a ação tranquilizante surge rápido, de horas a dias. Os pacientes devem ser mantidos sob medicação por 1 a 2 anos após um episódio de psicose, e por 2 a 5 anos após episódios múltiplos. A esquizofrenia é, por definição, uma doença crônica, e o uso de antipsicóticos deve ser contínuo.

ANTIPSICÓTICOS TÍPICOS

Os antipsicóticos **típicos** são também conhecidos como **antipsicóticos de primeira geração**, tradicionais ou convencionais. A clorpromazina, introduzida em meados de 1950, foi o primeiro medicamento a reduzir os sintomas psicóticos de forma significativa.

Os antipsicóticos típicos exercem sua ação farmacológica por meio do antagonismo de alta afinidade com os receptores D2 de dopamina, com alguns agentes podendo bloquear outros receptores dopaminérgicos. O termo *neurolépticos* é frequentemente aplicado para as drogas que têm proeminente atividade nos receptores D2, produzindo efeitos neurológicos extrapiramidais e aumento de prolactina.

Esses antipsicóticos produzem seus efeitos mais consistentemente no controle dos sintomas positivos da esquizofrenia (como alucinações, delírios e agitação). Os sintomas negativos, como embotamento e reclusão social, têm menor chance de melhora significativa.

A clorpromazina, a levomepromazina e a tioridazina possuem baixa potência; o haloperidol e a pimozida, alta. Os agentes de alta potência têm maior probabilidade de produzir efeitos extrapiramidais (distonia aguda, acatisia, parkinsonismo, síndrome neuroléptica maligna e discinesia tardia), mas menor risco de sedação e de efeitos anticolinérgicos. A clorpromazina é o representante típico que mais produz sedação.

Os agentes de baixa potência produzem mais sedação, hipotensão, ganho de peso e cardiotoxicidade, mas menos efeitos extrapiramidais.

Os **antipsicóticos típicos** são tradicionalmente divididos quanto à sua estrutura molecular em:

- fenotiazinas (clorpromazina, levomepromazina, tioridazina) e
- butirofenonas (haloperidol, droperidol).

Clorpromazina

Farmácia popular. Clorpromazina.
Apresentações. Cpr de 25 ou 100 mg.
Nomes comerciais. Amplictil®, Clopsina®, Clorpromaz®, Longactil®.
Apresentações. Cpr de 25 e 100 mg; amp de 5 mL com 25 mg; fr de 20 mL (1 gt = 1 mg).
Usos. Esquizofrenia, mania com psicose, depressão com psicose, psicoses na infância, agitação em pacientes com retardo mental, náuseas e vômitos, soluços, porfiria aguda intermitente.
Contraindicações. Depressão grave do SNC e coma.

Posologia

Adultos

- VO: iniciar com baixas doses, em 2-3 tomadas diárias, e ir aumentando gradualmente de acordo com as necessidades do paciente. A dose usual é de 400-600 mg, 1x/dia. Alguns pacientes podem requerer doses altas, como 1-2 g/dia.
- IM: iniciar com 25 mg, que pode ser repetida em 1-4 horas. Dose usual de 300-800 mg/dia.

Crianças

- VO: 0,5-1 mg/kg/dose a cada 4-6 horas.

- IM: 0,5-1 mg/kg/dose a cada 6-8 horas.
- Náuseas e vômitos: 0,5-1 mg/kg/dose, VO, a cada 4-6 horas ou IM/EV, cada 6-8 horas.

Modo de administração. VO, IM ou EV. As formulações líquidas não devem ser misturadas com café, chá, refrigerantes do tipo cola e cerveja sem álcool. A administração IM deve ser profunda e no glúteo.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção*: é adequada a partir do trato gastrintestinal (TGI). As formulações líquidas são absorvidas mais rapidamente do que as formulações em comprimidos.
- *Pico plasmático:* 30-60 min com a VO; 15 min com a via parenteral.
- *Biotransformação*: metabolismo hepático, formando metabólitos ativos e inativos.
- *Biodisponibilidade*: 20%.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: 92-97%.
- *Meia-vida bifásica*: inicial de 2 h, terminal de 30 h.
- *Eliminação*: urina na forma de metabólitos (<1% na forma inalterada).

Ajuste para função hepática e renal. Evitar o uso na IH grave. Na insuficiência renal (IR), iniciar com doses menores. Não necessita de dose após diálise (não é dialisada).

Efeitos adversos. Os efeitos adversos mais comuns são aumento do apetite e do peso, boca seca, constipação, hipotensão postural, sedação, taquicardia, tonturas e alterações não específicas no eletrocardiograma (ECG). Menos comumente, podem ocorrer acatisia, pseudoparkinsonismo, síndrome extrapiramidal, discinesia tardia, síndrome neuroléptica maligna, convulsões, fotossensibilidade, descoloração da pele, aumento da secreção de prolactina, retenção urinária, distúrbios da ejaculação, impotência, agranulocitose, eosinofilia, leucopenia, anemia hemolítica, trombocitopenia, icterícia, retinopatia pigmentar, depósitos pigmentares na córnea e na conjuntiva.

Interações. Os efeitos depressores do sistema nervoso central (SNC) podem ser potencializados com o uso de analgésicos narcóticos, álcool, barbitúricos, antidepressivos, anti-histamínicos e sedativos e hipnóticos. A clorpromazina pode aumentar os efeitos dos anticolinérgicos, anti-hipertensivos, anfetaminas, antidepressivos tricíclicos, fluoxetina, paroxetina, venlafaxina, nefazodona, lítio, trazodona, ácido valproico. O propranolol e a cloroquina podem aumentar os níveis da clorpromazina. A metoclopramida pode aumentar o risco de sintomas extrapiramidas. A clorpromazina pode reduzir os níveis de codeína e tramadol. O cigarro pode aumentar o metabolismo hepático da clorpromazina. Os efeitos antiparkinsonianos da levodopa podem ser diminuídos. Evitar o consumo de álcool.

Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação. É secretado no leite materno, não sendo recomendada na lactação.

Comentários

- A clorpromazina deve ser usada com muita cautela em idosos devido aos seus efeitos anticolinérgicos e hipotensores. A dose inicial e de manutenção deve ser menor do que as recomendadas para os adultos.
- Em pacientes epilépticos, há maior risco de piora das crises convulsivas e há interação entre a clorpromazina e os antiepilépticos.
- Usar com cautela em indivíduos com supressão da medula óssea.
- Interfere nos testes de gravidez, que podem ser falso-positivos.
- Recomenda-se a realização de hemograma completo, provas de função hepática e ECG.

Droperidol

Nome comercial. Droperdal®.
Apresentações. Amp de 1 mL com 2,5 mg; amp de 10 mL com 2,5 mg/mL.
Usos. Psicose aguda com muita agressividade, antiemético durante procedimentos, sedação pré-anestésica.
Contraindicação. Intervalo QT prolongado.
Posologia. 0,625-2,5 mg. Ter cautela com doses adicionais pode ser necessário.
Modo de administração. EV ou IM. Com a administração endovenosa, é recomendada monitoração eletrocardiográfica por 2-3 horas após a infusão da droga. A via EV deve ser feita lentamente (2-5 minutos).

Parâmetros farmacocinéticos

- *Início de ação:* 30 min.
- *Duração de efeito:* 2-4 h.
- *Biotransformação*: metabolismo hepático.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: 85-90%.
- *Meia-vida*: 2,3 h.
- *Eliminação*: urina (75%) e fezes (22%; 11-50% como droga inalterada).

Ajuste para função hepática e renal. Usar com cautela na doença hepática grave e renal.
Efeitos adversos. Os efeitos mais comuns são prolongamento do intervalo QT, ansiedade, tontura, sedação. Menos comumente, ocorrem acatisia, síndrome extrapiramidal, convulsão, cãibras, broncoespasmo, anafilaxia, discinesia tardia, hipotensão postural, parkinsonismo, síndrome neuroléptica maligna, taquicardia.
Interações. Usar com cautela com outras drogas que prolongam o intervalo QT (antiarrítmicos classe I ou III, algumas quinolonas, algumas fenotiazinas, ciclobenzaprida, pimozida e antidepressivos tricíclicos). Diuréticos, aminoglicosídeos, anfotericina B e ciclosporina podem aumentar o risco de arritmias por depletarem potássio e magnésio. A metoclopramida pode aumentar o risco de sintomas extrapiramidais. Evitar o consumo de álcool.
Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação. Não é recomendado na lactação, já que a secreção no leite materno é desconhecida.

Comentários

- Deve ser usado com extremo cuidado em pacientes com problemas cardíacos.

Haloperidol

Genérico. Haloperidol.
Apresentação. Fr de 20 mL para solução oral com 2 mg/mL.
Farmácia popular. Haloperidol.
Apresentações. Cpr de 1 ou 5 mg; fr de 20 mL para sol oral com 2 mg/mL.
Nomes comerciais. Funed Haloperidol®, Furp-Haloperidol®, Haldol®, Halo®, Nilperidol® (associado com fentanil), Perladol®, Uni Haloper®. Haloperidol decanoato: Decan Haloper®, Haldol Decanoato®, Halo Decanoato®.
Apresentações. Cpr de 1 e 5 mg; fr para solução oral de 30 mL com 2 mg/mL; amp de 1 mL com 5 mg; Haloperidol decanoato: amp de 1 mL com 50 mg.
Usos. Esquizofrenia, mania com psicose, problemas de comportamento graves na infância, agitação em pacientes com demência ou outros transtornos mentais orgânicos, transtorno de Tourette, transtorno esquizoafetivo.
Contraindicações. Doença de Parkinson, depressão grave do SNC, supressão da medula óssea, doença cardíaca ou hepática grave.

Posologia

Adultos

- Psicose: iniciar com 0,5-5 mg, VO, 1x/dia (à noite). A dose de manutenção é,

em geral, de 5-10 mg/dia. Em crianças e idosos, iniciar com 0,5 mg/dia. Em idosos, a dose de manutenção deve ser menor. O haloperidol decanoato pode ser administrado em uma dose total de 400 mg/mês, IM, nos primeiros dois meses, aplicada com frequência semanal ou quinzenal; após, 100-200 mg/mês. Durante o primeiro mês, o tratamento VO deve ser mantido.

- Neuroleptização rápida: 5 mg, IM, de 30 em 30 minutos, até que os sintomas sejam controlados, ou até 30 mg.

Modo de administração. VO ou IM. A formulação líquida não deve ser administrada com café, chá, soro fisiológico e citrato de lítio. O haloperidol decanoato não deve ser administrado EV.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Pico plasmático:* 1-4 h após uso oral; 30 min após uso IM.
- *Duração de ação da forma decanoato:* 2-4 semanas.
- *Biotransformação*: metabolismo hepático, formando metabólitos inativos.
- *Biodisponibilidade oral*: 60%.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: 90%.
- *Meia-vida*: 18 h; haloperidol decanoato: ~1 dia.
- *Eliminação*: urina (33-40% na forma de metabólitos) e fezes (15%).

Ajuste para função hepática e renal. Uso contraindicado na IH grave. Usar com cautela na doença renal. Não é necessária dose após diálise.

Efeitos adversos. Os mais comuns incluem acatisia, distonias, parkinsonismo, rigidez muscular, síndrome extrapiramidal, sedação, tremores finos. Outros efeitos adversos que podem ocorrer são hipotensão, hipertensão, taquicardia, arritmias, alterações no ECG, ansiedade, síndrome neuroléptica maligna, alteração da regulação da temperatura corporal, insônia, euforia, agitação, depressão, letargia, cefaleia, confusão, convulsões, hiperpigmentação, *rash*, alopecia, amenorreia, galactorreia, ginecomastia, disfunção sexual, hipoglicemia, hiperglicemia, retenção urinária, retinopatia pigmentar, visão borrada, náusea, vômitos, constipação, diarreia, boca seca, leucocitose, leucopenia, hepatotoxicidade.

Interações. A concentração de haloperidol pode ser aumentada com o uso de fluoxetina, paroxetina, propranolol, cloroquina, antifúngicos azólicos, clorpromazina, macrolídeos, delavirdina, diclofenaco, doxiciclina, inibidores de protease. O haloperidol pode aumentar os efeitos de anti-hipertensivos, depressores do SNC, lítio, trazodona e antidepressivos tricíclicos. A metoclopramida pode aumentar o risco de síndrome extrapiramidal. Barbitúricos, carbamazepina e tabagismo podem aumentar o metabolismo hepático do haloperidol. O haloperidol pode inibir o efeito antiparkinsoniano da levodopa (evitar essa combinação). Fenobarbital, fenitoína, carbamazepina e rifampicina podem reduzir os efeitos do haloperidol. Evitar o consumo de álcool.

Gestação e lactação. É uma das medicações antipsicóticas mais seguras na gestação. É secretado no leite materno, não recomendado na lactação.

Comentários

- O haloperidol é um dos antipsicóticos de escolha para os idosos, pois causa menos hipotensão postural e outros efeitos anticolinérgicos.
- É um dos antipsicóticos mais seguros na gravidez.
- Permanece como uma das drogas preferidas para as suas indicações (apesar dos frequentes efeitos adversos – especialmente extrapiramidais), pois se mostra tão efetiva quanto os demais antipsicóticos e apresenta baixo custo.

Levomepromazina

Nomes comerciais. Levozine®, Meprozin®, Neozine®.

Apresentações. Cpr de 25 e 100 mg; fr de 20 mL com 40 mg/mL; injeções de 5 mL com 25 mg.

Usos. Esquizofrenia, mania com psicose grave, depressão com psicose, psicoses breves, agitação em pacientes com retardo mental, náuseas e vômitos, sedação, analgesia para dor neurálgica ou do câncer, alívio da dor pós-IAM (infarto agudo do miocárdio).

Contraindicações. Depressão grave do SNC, doença cardiovascular grave, epilepsias, história de discrasias sanguíneas, história de convulsões, uso concomitante de inibidores da monoaminoxidase (IMAOs).

Posologia. Durante a crise, usar 200-800 mg/dia. Doses elevadas como 800-1.000 mg podem ser bem toleradas. A dose normalmente é dividida em 3 tomadas diárias. Para idosos, a dose deve ser de 100-200 mg/dia. Dose sedativa: 10-25 mg ao deitar.

Modo de administração. VO e IM. Ingerir os comprimidos após as refeições. A administração parenteral é IM.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção*: é adequada a partir do TGI. As formulações líquidas são absorvidas mais rapidamente pelo TGI do que as formulações em comprimidos.
- *Pico plasmático:* 1-3 h após uso oral; 30-90 min após uso parenteral.
- *Biotransformação*: metabolismo hepático.
- *Biodisponibilidade*: 50%.
- *Ligação a proteínas plasmáticas:* 90%.
- *Meia-vida*: 16,5-77,8 h.
- *Eliminação*: urina e fezes.

Ajuste para função hepática e renal. Não utilizar na doença hepática grave. Usar com cautela na disfunção renal.

Efeitos adversos. Os efeitos adversos mais comuns são aumento do apetite e do peso, boca seca, constipação, fotossensibilidade, hipotensão postural, salivação, sedação, taquicardia, tonturas e alterações não específicas no ECG. Menos comumente, podem ocorrer acatisia, pseudoparkinsonismo, síndrome extrapiramidal, discinesia tardia, síndrome neuroléptica maligna, convulsões, descoloração da pele, aumento da secreção de prolactina, retenção urinária, distúrbios da ejaculação, impotência, agranulocitose, eosinofilia, leucopenia, anemia hemolítica, trombocitopenia, icterícia, retinopatia pigmentar, depósitos pigmentares na córnea e na conjuntiva.

Interações. Os efeitos depressores do SNC podem ser potencializados com o uso de analgésicos narcóticos, álcool, barbitúricos, antidepressivos, anti-histamínicos e sedativos e hipnóticos. A levomepromazina pode aumentar os efeitos dos anticolinérgicos, anti-hipertensivos, lítio, trazodona, ácido valproico e antidepressivos tricíclicos. O propranolol pode aumentar os níveis de levomepromazina. A metoclopramida pode aumentar o risco de sintomas extrapiramidas. O cigarro pode aumentar o metabolismo hepático da levomepromazina. Os efeitos antiparkinsonianos de levodopa podem ser diminuídos. Evitar o consumo de álcool.

Gestação e lactação. Não recomendada na gestação; categoria de risco C. Sem informações na lactação.

Comentários

- É uma droga eficaz e segura para uso em idosos para o tratamento de agitação e agressividade, mas deve ser usada em doses menores devido aos efeitos anticolinérgicos e hipotensores.
- Usar com cautela nos pacientes com epilepsia.
- Interfere nos testes de gravidez, que podem ser falso-positivos.

- Recomenda-se a realização de hemograma completo, provas de função hepática e ECG.

Tioridazina

Nomes comerciais. Melleril®, Unitidazin®.
Apresentações. Drg de 10, 25, 50, 100 mg; cpr de 200 mg na forma retard; fr de 50 mL com 30 mg/mL.
Usos. Esquizofrenia crônica ou exacerbações agudas, transtornos do humor com sintomas psicóticos, transtorno delirante, agitação em pacientes com retardo mental, transtorno cerebral orgânico agudo.
Contraindicações. Depressão grave do SNC, hipotensão grave, supressão da medula óssea, discrasias sanguíneas, coma, associação com outras drogas que prolongam o intervalo QT, epilepsia.
Posologia. Iniciar com 50-100 mg/dia, VO, com incrementos graduais conforme a tolerância e a necessidade. Em episódios agudos, usar uma dose média de 300-600 mg/dia, podendo chegar a 1.000-1.200 mg/dia, fracionados em 2-4 tomadas diárias. Para tratamento crônico, usar dose de 800 mg/dia. Se > 65 anos, iniciar com 10 mg, 3x/dia.
Modo de administração. VO. A solução oral deve ser diluída em água ou em suco cítrico. Não ingerir antiácidos duas horas antes ou após o uso de tioridazina.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção*: é adequada a partir do TGI.
- *Pico plasmático:* 1-2 h.
- *Biotransformação*: metabolismo hepático.
- *Meia-vida*: 21-25 h.

Ajuste para função hepática e renal. Na IH e na IR, iniciar com doses menores. Não é dialisada.
Efeitos adversos. Os efeitos adversos mais comuns incluem alteração no ECG, sedação, sonolência, tontura, boca seca, visão borrada, hipotensão postural, galactorreia, congestão nasal, aumento do apetite, taquicardia, tremores finos, constipação intestinal. Menos comumente, podem ocorrer acatisia, agitação, discinesia tardia, síndrome extrapiramidal, parkinsonismo, síndrome neuroléptica maligna, agranulocitose, alteração da condução cardíaca, alteração da função hepática, arritmias, convulsões, déficit cognitivo, diminuição da libido, ejaculação retardada, fotossensibilidade, ganho de peso, hiperglicemia, impotência, retinopatia pigmentar.
Interações. O efeito dos anti-hipertensivos e dos depressores do SNC pode ser aumentado. Betabloqueadores podem aumentar o risco de arritmias (propranolol e pindolol estão contraindicados). As concentrações de carvedilol e ácido valproico podem ser aumentadas. O uso com antidepressivos tricíclicos pode produzir aumento da toxicidade. A metoclopramida aumenta o risco de síndrome extrapiramidal. Usar com cautela com outras drogas que prolongam o intervalo QT (antiarrítmicos classe I ou III, algumas quinolonas, algumas fenotiazinas, pimozida e antidepressivos tricíclicos). Diuréticos, aminoglicosídeos, anfotericina B e ciclosporina podem aumentar o risco de arritmias por depletarem potássio e magnésio. Pode ocorrer toxicidade com o lítio. Pode inibir o efeito antiparkinsoniano da levodopa. Barbitúricos, fenitoína, rifampicina e tabagismo podem aumentar o metabolismo hepático da tioridazina. Evitar o consumo de álcool.
Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação. Secretada no leite materno, não sendo recomendada na lactação.

Comentários

- Recomenda-se a realização de hemograma completo, provas de função hepática e ECG.
- Usar com cautela em pacientes com epilepsia.

- Fazer fundoscopia (se uso crônico) pelo risco de retinopatia pigmentar.

ANTIPSICÓTICOS ATÍPICOS

Os **antipsicóticos atípicos**, também conhecidos como antipsicóticos de segunda geração, exercem a sua ação antipsicótica por meio do bloqueio de receptores 5-HT2 da serotonina e D2 da dopamina. A taxa de bloqueio dos receptores 5-HT2 é maior, e a dos receptores D2 é menor em relação ao bloqueio dos antipsicóticos típicos. Esses agentes também parecem agir mais especificamente para o sistema mesolímbico e mesofrontal da dopamina do que para o sistema dopaminérgico *nigroestriatal*.

Atualmente, estão disponíveis os seguintes fármacos: a amissulprida, o aripiprazol, a clozapina, a olanzapina, a quetiapina, a risperidona, a sulpirida e a ziprasidona. Essas são drogas mais novas e de maior custo em relação aos agentes antipsicóticos típicos. São utilizadas em pacientes que não toleram os antipsicóticos típicos ou que apresentam sintomas extrapiramidais, como discinesia tardia, decorrentes dos tratamentos prévios. Os sintomas negativos são mais prováveis de responderem do que com os antipsicóticos típicos. Por ter um baixo custo e semelhante eficácia aos demais antipsicóticos atípicos, a risperidona é normalmente a droga escolhida. A clozapina não deve ser a escolha inicial devido ao risco de agranulocitose.

Os **antipsicóticos atípicos** não mostraram superioridade quando comparados com **agentes típicos** em relação ao efeito antipsicótico, exceto a clozapina, droga usada para casos refratários às tentativas de tratamento com antipsicóticos típicos e com outros atípicos. Os atípicos possuem um melhor perfil de efeitos adversos, o que pode aumentar a adesão. Produzem menos efeitos extrapiramidais e possivelmente reduzem o risco de discinesia tardia em relação aos antipsicóticos típicos. Em doses elevadas, no entanto, esses sintomas podem surgir.

A quetiapina é o antipsicótico atípico com menor probabilidade de causar sintomas extrapiramidais, tornando-a útil no tratamento de pacientes com doença de Parkinson que desenvolvem psicose induzida pelos agonistas da dopamina.

Entretanto, os antipsicóticos atípicos produzem importantes repercussões metabólicas. Dislipidemia, ganho de peso, resistência insulínica e diabete melito tipo 2 são possíveis efeitos adversos dessas drogas.

A clozapina e a olanzapina são os agentes mais comumente associados ao desenvolvimento de diabete e ganho de peso, e a ziprasidona e o aripiprazol, os menos implicados com esses efeitos. Os usuários devem ser submetidos à monitoração glicêmica e à determinação do risco cardiovascular periodicamente.

Amissulprida

Nome comercial. Socian®.
Apresentações. Cpr de 50 e 200 mg.
Uso. Esquizofrenia.
Contraindicações. Epilepsia, feocromocitoma, IR.
Posologia. Em episódios agudos, administrar 400-800 mg/dia, dividido em 2 tomadas diárias. Para os pacientes com sintomas predominantemente negativos, recomenda-se 100-300 mg, 1x/dia; para os casos predominantemente positivos, 600-1.200 mg/dia. A retirada deve ser gradual para evitar os sintomas de retirada.
Modo de administração. VO.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Pico plasmático:* 3-7 h.
- *Biodisponibilidade*: 43-48%.
- *Biotransformação*: metabolismo escasso.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: 16%.
- *Meia-vida*: 12 h.
- *Eliminação*: urina e fezes.

Ajuste para função hepática e renal. Não necessita de ajuste na IH. Contraindicada na IR grave.
Efeitos adversos. Os efeitos adversos mais comuns (> 1%) são sedação, sonolência, ansiedade, agitação. Menos comumente (< 1%), podem ocorrer náuseas, vômitos, boca seca, reações alérgicas, alteração das provas de função hepática, convulsões, hiperprolactinemia, galactorreia, amenorreia, ginecomastia, aumento de peso, síndrome extrapiramidal, discinesia tardia, hipotensão, bradicardia, prolongação do intervalo QT.
Interações. A administração com alguns antiarrítmicos, cisaprida, tioridazina, eritromicina, betabloqueadores, bloqueadores dos canais de cálcio, clonidina, digoxina, diuréticos espoliadores de potássio, pimozida, lítio e antidepressivos tricíclicos podem aumentar o risco de arritmias. A amissulprida pode potencializar os efeitos de outros depressores do SNC e de anti-hipertensivos. Pode antagonizar os efeitos da levodopa e de outros agonistas dopaminérgicos.
Gestação e lactação. Contraindicada na gestação e na lactação.

Comentários

- É especialmente útil em esquizofrenia refratária associada com clozapina ou olanzapina.
- Em idosos, usar doses menores; atentar para o risco de hipotensão.

Aripiprazol

Nome comercial. Abilify®.
Apresentações. Cpr de 10, 15, 20 e 30 mg.
Usos. Esquizofrenia, transtorno esquizoafetivo, agitação psicomotora.
Contraindicação. Hipersensibilidade aos componentes da fórmula.

Posologia

- Esquizofrenia: 10-15 mg, 1x/dia. Máximo de 30 mg/dia.

Modo de administração. VO. Pode ser administrado com ou sem alimentos.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção*: é adequada a partir do TGI. A alimentação não interfere na taxa, mas pode retardar em até 3 horas a velocidade de absorção.
- *Início de ação*: 1-3 semana.
- *Pico plasmático:* 3-5 h.
- *Biotransformação*: metabolismo hepático, formando o metabólito ativo deidroaripiprazol.
- *Biodisponibilidade*: 78%.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: 99%.
- *Meia-vida*: 75 h para o aripiprazol e 94 h para o seu metabólito ativo.
- *Eliminação*: fezes (55%; ~18% como droga inalterada) e urina (25%).

Ajuste para função hepática e renal. Não é necessário ajuste.
Efeitos adversos. Mais comumente (> 1%), ocorrem cefaleia, ansiedade, insônia, sonolência, ganho de peso, náusea, vômitos, edema, dor torácica, hipertensão, taquicardia, hipotensão, bradicardia, acatisia, síndrome extrapiramidal, febre, depressão, nervosismo, mania, confusão, *rash*, hipotireoidismo, perda de peso, constipação, anorexia, anemia, incontinência urinária, fraqueza, tremor, visão borrada, rinite, tosse. Menos comumente (< 1%), ocorrem acinesia, amnésia, anorgasmia, apneia, asma, ataxia, arritmias, colelitíase, *delirium*, diabete melito, distonia, eosinofilia, trombocitopenia, hepatite, convulsões, nefrolitíase, rabdomiólise, insuficiência respiratória ou renal, fotossensibilidade, ideação suicida, pneumonia, retardo do pensamento.
Interações. Amiodarona, cimetidina, fluoxetina, paroxetina, ritonavir e delavirdina podem aumentar a concentração de aripiprazol. Claritromicina, eritromicina, diltiazem, fluoxetina, delavirdina, amiodarona, cimetidina, indinavir, itracona-

zol, cetoconazol, nefazodona e verapamil podem diminuir os seus níveis. O lítio pode aumentar a sua neurotoxicidade. Fenobarbital, fenitoína, carbamazepina e rifampicina podem diminuir os seus níveis também. Evitar o consumo de álcool.

Gestação e lactação. Não há estudos adequados e bem controlados que garantam sua segurança na gestação (categoria de risco C). A secreção no leite materno é desconhecida, não recomendada na lactação.

Comentários

- A segurança e eficácia em crianças, adolescentes e idosos ainda não foram estabelecidas.
- Usar com cautela em pacientes com história de epilepsia.

Clozapina

Nomes comerciais. Leponex®.

Apresentações. Cpr de 25 e 100 mg.

Usos. Esquizofrenia refratária, pacientes intolerantes aos efeitos extrapiramidais provocados por outros antipsicóticos, pacientes psicóticos com tumores prolactino-dependentes, discinesia tardia, amenorreia por aumento de prolactina induzido por antipsicóticos.

Contraindicações. Depressão grave do SNC, coma, epilepsia não controlada, distúrbios mieloproliferativos, leucócitos < 3.500/mm³, história de agranulocitose e granulocitopenia, psicose alcoólica e tóxica, doenças hepáticas ou cardíacas graves.

Posologia. Iniciar com 12,5 ou 25 mg/dia; adicionar 25 mg a cada 2 dias até a dose de 300-450 mg/dia após 2-4 semanas, fracionada em 2-3 administrações diárias. Alguns pacientes necessitam de doses altas, como 600-900 mg/dia; entretanto, doses acima de 450 mg/dia têm risco aumentado de reações adversas, especialmente convulsões. Dose máxima de 900 mg/dia. Doses inferiores a 400 mg podem ser administradas em tomada única à noite. A retirada deve ser gradual para evitar a reagudização do quadro psicótico.

Modo de administração. VO. Pode ser ingerido com ou sem alimentos.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção*: é rápida a partir do TGI. Não é afetada pelos alimentos.
- *Pico plasmático:* 1-3 h.
- *Biotransformação*: metabolismo hepático, com formação de metabólitos com atividade limitada.
- *Biodisponibilidade*: 12-81%.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: 97%.
- *Meia-vida*: 12 h no estado de equilíbrio.
- *Eliminação*: urina (~50%) e fezes (~30%).

Ajuste para função hepática e renal. Não usar na doença hepática grave. Usar com cautela na disfunção renal.

Efeitos adversos. Os efeitos mais comuns (> 1%) incluem taquicardia, tontura, constipação, aumento da glicemia, aumento dos níveis de colesterol, ganho de peso, sialorreia, incontinência urinária, angina, alterações no ECG, hipertensão, hipotensão, síncope, acatisia, convulsões, cefaleia, pesadelos, acinesia, confusão, insônia, fadiga, agitação, letargia, ataxia, depressão, ansiedade, *rash*, desconforto abdominal, anorexia, diarreia, boca seca, náuseas, vômitos, eosinofilia, leucopenia, alterações nas provas de função hepática, tremor, rigidez e hipercinesia. Menos comumente (< 1%), podem ocorrer agranulocitose, arritmias, anorgasmia, visão borrada, cardiomiopatia, colestase, pancreatite aguda, diabete melito, impotência, obstrução intestinal, glaucoma de ângulo fechado, síndrome extrapiramidal, síndrome neuroléptica maligna, fotossensibilidade, estado de mal epiléptico, trombocitopenia, tromboembolismo.

Interações. O uso com benzodiazepínicos pode produzir depressão respiratória e hipotensão, especialmente durante as primeiras semanas de tratamento. Pode potencializar os efeitos e a toxicidade da risperidona. As concentrações plasmáticas da clozapina podem ser aumentadas com ciprofloxacino, cetoconazol, lomefloxacino, ofloxacina e rofecoxibe. A clozapina pode aumentar os efeitos das anfetaminas, antidepressivos tricíclicos, nefazodona, fluoxetina e paroxetina. Efeitos sedativos potencializados com outros depressores do SNC. A metoclopramida pode aumentar o risco de síndrome extrapiramidal. Carbamazepina, fenitoína, primidona e ácido valproico podem aumentar o metabolismo da clozapina, diminuindo os seus níveis séricos. O cigarro também pode aumentar o seu metabolismo. Evitar o consumo de álcool.

Gestação e lactação. Deve ser evitada na gestação (categoria de risco B). É secretada no leite materno, não recomendada na lactação.

Comentários

- Não foram comprovadas a segurança e a eficácia em crianças menores de 16 anos.
- Realizar hemograma completo semanalmente nas primeiras 18 semanas de tratamento; após, mensalmente. Também determinar periodicamente a função hepática.
- Usar com cautela em pacientes com história de epilepsia.
- Evitar o uso concomitante com drogas que podem suprimir a medula óssea.

Olanzapina

Nomes comerciais. Zyprexa®, Zyprexa IM®, Zyprexa Zydis®.

Apresentações. Cpr de 2,5, 5 e 10 mg; fr-amp com 10 mg.

Usos. Esquizofrenia, transtorno esquizoafetivo, mania aguda com ou sem psicose, agitação, transtorno do humor bipolar.

Contraindicação. Hipersensibilidade aos componentes da fórmula.

Posologia. Iniciar com 5-10 mg, 1x/dia, e aumentar de acordo com a necessidade. Não são recomendadas doses maiores do que 20 mg/dia. Em idosos, iniciar com 2,5-5 mg/dia.

Modo de administração. VO; administrar com ou sem alimentos. A formulação parenteral é para uso IM profundo (não utilizar EV).

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção*: é adequada a partir do TGI. Os alimentos não interferem na sua absorção.
- *Pico plasmático:* 6 h.
- *Biotransformação*: metabolismo hepático, formando metabólitos pouco ativos.
- *Biodisponibilidade*: > 57%.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: 93%.
- *Meia-vida*: 21-54 h, estando aumentada em idosos.
- *Eliminação*: urina (57%) e fezes (30%).

Ajuste para função hepática e renal. Iniciar com 5 mg/dia na IH e aumentar com cautela. Não é necessário ajuste na IR. Não é removida por diálise.

Efeitos adversos. Os efeitos mais comuns (> 1%) são cefaleia, sonolência, insônia, agitação, nervosismo, tontura, constipação, ganho de peso, fraqueza, hipotensão postural, aumento das transaminases, taquicardia, edema periférico, dor torácica, hipertensão, amnésia, acatisia, pesadelos, reações distônicas, *rash*, aumento da prolactina, amenorreia, boca seca, dor abdominal, vômito, salivação excessiva, incontinência urinária, leucopenia, artralgia, tremor, ambliopia, tosse. Menos comumente (< 1%), ocorrem agranulocitose, reações alérgicas, diabete melito, hiperglicemia, aumento dos níveis de colesterol, síndro-

me neuroléptica maligna, neutropenia, fotossensibilidade, convulsões, discinesia tardia, síndrome extrapiramidal.

Interações. Os níveis de olanzapina podem estar aumentados com a cimetidina e a fluvoxamina. A sedação é potencializada com álcool e com outros depressores do SNC. O risco de hipotensão é potencializado com anti-hipertensivos. A metoclopramida aumenta o risco de síndrome extrapiramidal. O ciprofloxacino aumenta os seus níveis. Carbamazepina, rifampicina, omeprazol e cigarro podem aumentar o metabolismo da olanzapina, diminuindo os seus níveis séricos. A olanzapina pode antagonizar os efeitos da levodopa e de outros agonistas dopaminérgicos. Evitar o consumo de álcool.

Gestação e lactação. Não recomendada na gestação (categoria de risco C). É secretada no leite materno, por isso não é recomendada na lactação.

Comentários

- Usar com cautela em idosos, pelo risco de efeitos anticolinérgicos e hipotensores.
- Usar com cautela também em pacientes epilépticos.
- A eficácia e a segurança não foram determinadas em indivíduos com menos de 18 anos.
- Monitorar as enzimas hepáticas periodicamente. Usar com cuidado com outras drogas hepatotóxicas.

Quetiapina

Nome comercial. Seroquel®.

Apresentações. Cpr de 25, 100, 200 e 300 mg.

Usos. Esquizofrenia, episódios maníacos e depressivos associados ao transtorno afetivo bipolar.

Contraindicações. Depressão grave do SNC e coma, supressão de medula óssea, discrasias sanguíneas, disfunção hepática grave.

Posologia. Iniciar com 25 mg, 2x/dia. Aumentar 25-50 mg a cada 2 dias até doses em torno de 400 mg/dia, administradas em 2 tomadas. A dose usual de manutenção é de 150-800 mg/dia. Em idosos, a dose de manutenção deve ser menor.

Modo de administração. VO, com ou sem alimentos.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção*: é adequada e rápida a partir do TGI. Não é afetada pela administração com os alimentos.
- *Pico plasmático:* 1,5 h.
- *Biotransformação*: metabolismo hepático, formando metabólitos inativos e ativos.
- *Biodisponibilidade*: 5-13%.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: 83%.
- *Meia-vida*: ~7 h para a quetiapina e 9-12 h para o seu metabólito ativo (N-desalkyl quetiapina).
- *Eliminação*: urina (73%) e fezes (20%).

Ajuste para função hepática e renal. Ajuste de dose pode ser necessário na IH (iniciar com 25 mg/dia e aumentar a dose em 25-50 mg/dia até a dose necessária). Não é necessário ajuste na IR.

Efeitos adversos. Mais comumente (> 1%), ocorrem cefaleia, sonolência, ganho de peso, hipotensão postural, taquicardia, palpitações, tontura, *rash*, dor abdominal, constipação, boca seca, anorexia, dispepsia, leucopenia, disartria, fraqueza, rinite, faringite, tosse. Menos comuns (< 1%) são diabete melito, aumento do colesterol, hipotireoidismo, aumento do apetite, movimentos involuntários, leucocitose, prolongação do intervalo QT, discinesia tardia, vertigem.

Interações. A quetiapina aumenta os níveis do clonazepam. O efeito de outras drogas depressoras do SNC e de anti-hipertensivos pode ser potencializado. Antifúngicos azólicos, macrolídeos, inibidores da protease, doxiciclina e nefazodona aumentam os seus níveis. A metoclopramida

pode aumentar o risco de síndrome extrapiramidal. Carbamazepina, fenitoína, rifampicina e barbitúricos podem diminuir a concentração de quetiapina. A quetiapina inibe a eficácia da levodopa. O uso com ciprofloxacino e tioridazina predispõe a arritmias. Evitar o consumo de álcool.

Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação. A secreção no leite materno é desconhecida, não recomendada na lactação.

Risperidona

Genérico. Risperidona.

Apresentações. Cpr revestidos de 1, 2 e 3 mg; fr de 30 mL para solução oral com 1 mg/mL.

Nomes comerciais. Respindol®, Risperdal®, Risperidon®, Risperix®, Viverdal®, Zargus®.

Apresentações. Cpr de 0,25, 0,5, 1, 2 e 3 mg; fr de 30 mL para solução oral com 1 mg/mL; fr-amp com 25, 37,5 e 50 mg.

Usos. Esquizofrenia e outros distúrbios psicóticos, demências com sintomas psicóticos de agitação e agressividade, comportamento autodestrutivo e distúrbios de conduta em crianças com retardo mental ou com QI limítrofe, autismo e tiques motores.

Contraindicações. Gestação e lactação e IH ou IR graves.

Posologia. Iniciar com 1 mg, 2x/dia, no primeiro dia; no segundo dia, 2 mg, 2x/dia e, no terceiro dia, 3 mg, 2x/dia. A dose habitual é de 2-4 mg, 2x/dia. Não retirar abruptamente para evitar sintomas de retirada.

Modo de administração. VO. Pode ser administrada com ou sem alimentos. Não ingerir os comprimidos com refrigerante à base de cola ou chá. A formulação parenteral é para uso IM.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção*: é adequada e rápida a partir do TGI. Os alimentos não afetam a taxa ou a velocidade de absorção.
- *Pico plasmático:* 1 h.
- *Biotransformação*: metabolismo hepático, formando o metabólito ativo 9-hidroxirisperidona.
- *Biodisponibilidade*: 66-70%.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: 90%.
- *Meia-vida*: 20 h.
- *Eliminação*: urina (70%) e fezes (15%).

Ajuste para função hepática e renal. Iniciar com 0,25-0,5 mg, 2x/dia, na IH e na IR. Essa dose pode ser ajustada até 1-2 mg, 2x/dia.

Efeitos adversos. Os efeitos mais comuns (> 1%) são insônia, agitação, ansiedade, cefaleia, sintomas extrapiramidais, tontura, hipotensão postural, taquicardia, sedação, reações distônicas, pseudoparkinsonismo, discinesia tardia, síndrome neuroléptica maligna, alteração da temperatura corporal, fadiga, sonolência, alucinação, tremor, acatisia, *rash*, acne, seborreia, amenorreia, galactorreia, ginecomastia, disfunção sexual, constipação, boca seca, náusea, vômito, diarreia, anorexia, poliúria, mialgia, sinusite, faringite, rinite. Menos comumente (< 1%), ocorrem diabete melito, alterações na condução cardíaca, alterações no ECG, convulsões, depressão, impotência, diminuição da libido, incontinência urinária, hepatotoxicidade.

Interações. Os depressores do SNC e o ácido valproico aumentam a toxicidade da risperidona. A clozapina diminui a depuração da risperidona. Verapamil, inibidores seletivos da recaptação da serotonina e lítio podem aumentar os níveis de risperidona. A risperidona pode antagonizar os efeitos da levodopa. A carbamazepina diminui os níveis de risperidona. Evitar o consumo de álcool.

Gestação e lactação. Não recomendada na gestação (categoria de risco C). É secretada no leite materno, não sendo recomendada na lactação.

Comentários

- A risperidona é usada em crianças e adolescentes, mas com doses meno-

res. Essa recomendação também é feita para os idosos.

- É uma boa alternativa para os indivíduos idosos, pois apresenta poucos efeitos extrapiramidais, cognitivos e cardiovasculares.

Sulpirida

Nomes comerciais. Bromopirin® (associado com bromazepam), Dogmatil®, Equilid®, Sulpan® (associado com bromazepam).
Apresentações. Cpr de 200 mg; cps de 25 e 50 mg; fr-gts de 30 mL.
Usos. Esquizofrenia, mania grave com sintomas psicóticos, síndrome do cólon irritável.
Contraindicações. Feocromocitoma, neoplasias prolactino-dependentes.
Posologia. Dose inicial de 50-100 mg, 2x/dia. Para sintomas psicóticos, as doses variam entre 400 e 800 mg/dia. Aumentar, se necessário, para até 1.200 mg/dia em pacientes com sintomas positivos. A dose necessária para tratar os sintomas negativos costuma ser menor.
Modo de administração. VO.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção*: é adequada a partir do TGI.
- *Biodisponibilidade*: variável individualmente.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: < 40%.
- *Meia-vida*: 8-9 h.
- *Eliminação*: urina e fezes, principalmente na forma inalterada.

Ajuste para função hepática e renal. Não é necessário ajuste na IH.

DCE* (mL/min)	30-60	10-30	< 10
Dose (fração)	2/3	1/2	1/3

* DCE, depuração da creatinina endógena

Efeitos adversos. São mais comuns (> 1%) boca seca, constipação, hiperprolactinemia, sedação. Menos comumente (< 1%), ocorrem transtornos do sono, efeitos extrapiramidais, discinesia tardia, hipotensão, aumento do apetite, convulsões, amnésia, congestão nasal, ejaculação retardada, glaucoma, hiperglicemia, hipertensão arterial, leucopenia, *rash*, retenção urinária, tremores finos, vertigens, ansiedade.
Interações. Os efeitos depressores do SNC podem ser potencializados com o uso de analgésicos narcóticos, álcool, barbitúricos, antidepressivos, anti-histamínicos e sedativos e hipnóticos. A sulpirida pode aumentar os efeitos dos anticolinérgicos, anti-hipertensivos, lítio, trazodona, ácido valproico. A metoclopramida pode aumentar o risco de sintomas extrapiramidas. Os efeitos antiparkinsonianos da levodopa podem ser diminuídos. Evitar o consumo de álcool.
Gestação e lactação. Evitar o uso de sulpirida no primeiro trimestre de gestação. Pode ser usada na lactação; também tem sido utilizada como estimulante para a lactação.

Comentários

- É útil em casos de esquizofrenia refratária associada com clozapina.
- Em idosos, usar doses menores.
- É um medicamento de escolha, principalmente nos pacientes com sintomas negativos predominantes.
- Usar com cautela em pacientes com história de epilepsia.
- Pode ser usada em idosos, pois produz baixas taxas de efeitos adversos.

Ziprasidona

Nomes comerciais. Geodon®, Geodon IM®.
Apresentações. Cpr de 40 e 80 mg; fr-amp com 20 mg/mL.
Usos. Esquizofrenia, agitação psicomotora, transtorno esquizoafetivo.
Contraindicações. Intervalo QT prolongado, IAM recente, ICC descompensada ou arritmias cardíacas que necessitem de tratamento com antiarrítmicos classes I e III.

Posologia. Iniciar com 20 mg, 2x/dia. A dose média é de 80 mg/dia. *Agitação*: a dose média para via IM é de 10 mg a cada 2 horas ou 20 mg a cada 4 horas (máximo de 40 mg/dia).
Modo de administração. VO. Administrar com alimentos. A formulação parenteral é para uso IM apenas.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção*: é adequada a partir do TGI.
- *Pico plasmático:* 6-8 h após ingestão oral; 1 h após injeção IM.
- *Biotransformação*: metabolismo hepático.
- *Biodisponibilidade oral*: 60%.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: 99%.
- *Meia-vida*: 7 h para VO; 2-5 h para IM.
- *Eliminação*: fezes (66%) e urina (20%) na forma de metabólitos.

Ajuste para função hepática e renal. Não é necessário ajuste na IH e na IR. Não é removida pela hemodiálise.
Efeitos adversos. Os mais comuns (> 1%) incluem sonolência, cefaleia, náusea, bradicardia, hipertensão, taquicardia, hipotensão postural, acatisia, tontura, síndrome extrapiramidal, distonia, insônia, agitação, psicose, *rash*, dermatite fúngica, dismenorreia, constipação, dispepsia, diarreia, boca seca, vômito, dor abdominal, anorexia, ganho de peso, fraqueza, parestesia, hipertonia, mialgia, sintomas respiratórios, rinite, tosse. Menos comumente (< 1%): acinesia, angina, arritmias, icterícia colestática, coreoatetose, disartria, discinesia, alteração da tireoide, aumento da prolactina, aumento das transaminases hepáticas, convulsões, priapismo, síndrome neuroléptica maligna.
Interações. Cetoconazol, claritromicina, eritromicina, delavirdina, diltiazem, fluoxetina, fluvoxamina, indinavir, itraconazol, nefazodona, nevirapina, ritonavir, saquinavir e verapamil podem aumentar as concentrações de ziprasidona. O uso com amiodarona, clorpromazina, cisaprida, quinidina, procainamida, droperidol, pentamidina, pimozida, quinolonas, sotalol, tacrolimus e tioridazina é contraindicado pelo risco de aumento do intervalo QT. Diuréticos, aminoglicosídeos, anfotericina B e ciclosporina podem aumentar o risco de arritmias por depletarem potássio e magnésio. Anti-hipertensivos podem aumentar o risco de hipotensão. A sedação pode ser exacerbada com outros depressores do SNC. A metoclopramida pode aumentar o risco de síndrome extrapiramidal. A carbamazepina pode diminuir a concentração de ziprasidona. A ziprasidona inibe a eficácia da levodopa. Evitar o consumo de álcool.
Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação, não há estudos conclusivos. A secreção no leite materno é desconhecida, não sendo recomendada na lactação.

Comentários

- Não há necessidade de ajustar as doses para crianças e idosos.
- Recomenda-se a dosagem dos eletrólitos no início do tratamento e, então, periodicamente.

REFERÊNCIAS

Brunton LL, Lazo JS, Parker KL. Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 11th ed. New York: McGraw-Hill; 2006.

Cordioli AV, editor. Psicofármacos: consulta rápida. 3. ed. Porto Alegre: Artmed; 2005.

Ebert MH, Loosen PT, Nurcombe B. Psiquiatria: diagnóstico e tratamento. Porto Alegre: Artmed; 2002.

Edlinger M, Baumgartner S, Eltanaihi-Furtmüller N, Hummer M, Fleischhacker WW. Switching between second-generation antipsychotics. Drugs. 2005;19(1):27-42.

Mathews M, Muzina DJ. Atypical antipsychotics: new drugs, new challenges. Clev Clin J Med. 2007;74(8):597-606.

MelkerssonK, Dahl ML. Adverse metabolic effects associated with atypical antipsychotics. Drugs. 2004;64(7):701-23.

Sadock BJ, Sadock VA, Sussman N. Manual de farmacologia psiquiátrica de Kaplan & Sadock. 4. ed. Porto Alegre: Artmed; 2006.

Sadock BJ, Sadock VA. Synopsis of psychiatry: behaviour sciences/clinical psychiatry. 10th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007.

Sweetman SC. Martindale guía completa de consulta fármaco-terapéutica. 2. ed. Barcelona: Pharma; 2006.

Titier K, Girodet PO, Verdoux H, Molimard M, Bégaud B, Haverkamp W, et al. Atypical antipsychotics: from potassium channels to torsade de pointes and sudden death. Drug Saf. 2005;28(1):35-51.

52 ANALGÉSICOS OPIOIDES

Jordana de Fraga Guimarães
Luciana Paula Cadore Stefani

Os analgésicos opioides são derivados naturais ou sintéticos do ópio, obtidos a partir do suco da papoula. A morfina (*Morpheus*, deus grego dos sonhos) é o protótipo do grupo. Eles têm sido utilizados desde os primórdios da civilização para o tratamento da dor aguda e crônica e estão entre os fármacos mais eficazes para esse fim.

A maior parte dos efeitos relevantes dos opioides advém da atividade agonista sobre os receptores mü. A maioria dos analgésicos opioides atualmente disponíveis são agonistas puros desses receptores (p. ex., morfina e fentanil). Receptores opioides – mü, delta, kappa e sigma – encontram-se distribuídos no sistema nervoso central (SNC), na medula espinal e nos tecidos periféricos. Esses receptores são normalmente estimulados por peptídeos endógenos (endorfinas, encefalinas, dinorfinas), os quais são produzidos em resposta à nocicepção. Esse sistema exerce uma série de funções. Atua primariamente inibindo a resposta a estímulos dolorosos. Na esfera cognitiva, modula a aprendizagem e a memória e, na esfera emocional, tem propriedades de recompensa (euforia e bem-estar) e de adição.

A Organização Mundial da Saúde (OMS) preconiza que os opioides sejam utilizados no controle da dor de intensidade moderada a grave, sendo que alguns preceitos devem ser seguidos:

1. Os opioides devem ser administrados com cautela, e o esquema, individualizado para cada paciente. Eles são o suporte analgésico básico para pacientes com dor intensa. Não existe limite de dosagem, e a dose máxima é aquela que consegue o melhor balanço entre analgesia e efeitos colaterais.
2. A via oral deve ser utilizada sempre que possível pelo baixo custo e fácil administração.
3. Horários regulares, e não o esquema "se necessário", devem ser utilizados.
4. A seleção entre os opioides deve ser feita de acordo com as propriedades farmacológicas e a situação clínica a ser abordada. "Agonistas fortes", como morfina, metadona, oxicodona e fentanil, são empregados em dores intensas; já os agonistas opioides mais fracos, como codeína e tramadol, destinam-se às situações de dores menos intensas.
5. Deve-se prescrever fármacos coadjuvantes que potencializam os seus efeitos ou controlem os efeitos colaterais.
6. Deve-se reavaliar constantemente o esquema terapêutico. O objetivo é encontrar uma dose que propicie alívio total da dor ou desconforto mínimo.
7. O uso parenteral dos opioides pode ser endovenoso, subcutâneo ou intramuscular, sendo essa última via desencorajada por ser irritante, dolorosa e de absorção variável.

8. Deve-se considerar trocar de opioide nos pacientes que necessitam altas doses ou que apresentam efeitos adversos intoleráveis ou diante da ausência de benefício com aumento de doses (tolerância). A substituição de um opioide por outro deve obedecer às doses equianalgésicas (Tab. 52.1).

O Brasil está entre os países frequentemente repreendidos pela OMS pelas baixas taxas de uso de morfina devido aos temores dos profissionais da saúde em relação a essa classe de medicamentos. Alguns conceitos equivocados sobre os opioides, como exemplificados a seguir, precisam ser desmitificados para que a dor seja melhor tratada.

1. Esses fármacos não são de uso exclusivo para pacientes terminais.
2. A leitura de que não existirão mais tratamentos após o uso de morfina é inadequada.
3. Pensar que todos os pacientes que usam opioides ficam dependentes é um mito.
4. Efeitos adversos graves, como depressão respiratória, são raros quando os opioides são administrados em doses adequadas.

Os efeitos colaterais agudos comuns incluem náuseas, vômitos e sedação. O mais temido efeito adverso é a depressão respiratória, mais comum em certos grupos de risco, como idosos, pacientes com comprometimento da função respiratória, obesos mórbidos ou pacientes utilizando depressores do SNC (ansiolíticos, hipnóticos, álcool, anestésicos). A diminuição da motilidade intestinal pode ocorrer com o uso agudo em pós-operatório e a constipação com o uso crônico, sendo indicados laxativos preventivos nesse último caso. Miose é um sinal de uso recente de opioides, mas que não ocorre com a meperidina. A Tabela 52.2 compara as diferentes vias de administração para os opioides. A Tabela 52.3 relaciona os principais efeitos adversos com o uso crônico e as orientações para o seu manejo.

TABELA 52.1
Equivalência entre os opioides fortes

Fármaco	Nomes comerciais	Dose oral (mg)	Dose parenteral (mg)	Intervalo (h)	Dose inicial (mg) para dor moderada a intensa
Morfina	Dimorf® (Sulfato de morfina)	30	10	4	10-30 mg, VO, 4/4 h 2,5-15 mg, EV
Meperidina	Dolantina® Demerol® Dolosal® Meperidina® Dornot®	–	20-50	2-4	25-100 mg, EV
Metadona	Metadon®	20	10	8-12	2,5-5 mg, VO, 8/8 h
Oxicodona de liberação lenta	Oxycontin®	20	–	12	10 mg, VO, 12/12 h
Fentanil transdérmico	Durogesic®	25 μg/h	–	72	25 μg/h

TABELA 52.2
Comparação das vias de administração de opioides

	Via oral	Via endovenosa	Via subcutânea	Via transdérmica	Via intramuscular	Via epidural
Vantagens	■ Usar sempre que possível ■ Maior conveniência e custo-efetividade ■ Flexibilidade ■ Níveis séricos estáveis	■ Pico de ação mais rápido ■ Fácil titulação de dose ■ Indicada quando não há via oral e há necessidade de rápida titulação de dose	■ Absorção rápida ■ Útil na impossibilidade da via oral ■ Fácil administração	■ Útil quando não há via oral e o padrão de dor é estável ■ Grande estabilidade na concentração plasmática	■ Não apresenta vantagens quando comparada a outras vias de administração	■ Útil quando os efeitos adversos são intoleráveis devido à necessidade de altas doses
Desvantagens	■ Necessita colaboração do paciente e trânsito gastrintestinal viável	■ Efeitos adversos mais agudos e intensos ■ Maior custo ■ Induz tolerância mais rapidamente do que outras vias	■ O volume é limitado de 0,5-2 mL ■ Não indicada quando há edema generalizado, alteração da coagulação ou má perfusão periférica	■ Difícil titulação de doses ■ Possibilidade de irritação cutânea ■ Custo elevado	■ Injeção dolorosa e irritativa ■ Absorção variável ■ Pico de efeito prolongado	■ Difícil manutenção domiciliar
Fármacos disponíveis	■ Codeína, tramadol, morfina, metadona, oxicodona	■ Tramadol, morfina, metadona, fentanil	■ Tramadol, morfina, codeína, metadona	■ Fentanil	■ Morfina, tramadol, codeína	■ Morfina, fentanil

TABELA 52.3
Principais efeitos adversos dos opioides com o uso crônico e o seu manejo

Efeito	Comentário	Manejo
Constipação	Pode ser devida à diminuição da ingestão de fluidos e fibras, à imobilidade, à obstrução por massa tumoral, à ascite, além do uso de opioides. Não ocorre tolerância à constipação com o uso crônico de opioides, sendo o efeito dose-dependente.	Prevenção com aumento da ingestão de fibras e de líquidos, além de exercícios físicos. Opções medicamentosas conforme a gravidade do quadro: laxativos tipo formadores de massa (metilcelulose), soluções salinas (leite de magnésio, enema de fosfato de sódio), osmóticas (lactulose, glicerina), estimulantes do peristaltismo (fenolftaleína, bisacodil, antracenos, óleo de rícino, docusato por via retal), lubrificantes (óleo mineral). Uso de antagonista dos receptores opioides periféricos, como metilnaltrexona, está em fase de aprovação no Brasil.
Sedação	Ocorre com o aumento das doses. Tolerância é desenvolvida rapidamente. Pode indicar dose excessiva ou mesmo *delirium*.	Diminuir doses e aumentar frequência para diminuir a concentração de pico. Trocar por outro opioide pode ser uma opção. Uso de estimulantes do SNC, como metilfenidato, se as alternativas acima falharem.
Náuseas e vômitos	Importante determinar se são decorrentes do uso de opioides ou de outra causa. O efeito diminui com o passar do tempo.	Diminuir a dose do opioide, alterar a via de administração, trocar de opioide, administrar antieméticos em horários fixos por alguns dias. A escolha depende do mecanismo de ação e dos efeitos benéficos secundários, como sedação, aumento da motilidade, antipruriginoso, ansiolítico, antipsicótico. Ex.: anti-histamínicos (hidroxizina), antagonistas da serotonina (ondansetrona, granisetrona), antagonistas dopaminérgicos (droperidol, haloperidol, metoclopramida), anticolinérgicos (escopolamina).
Depressão respiratória	Mais frequente com combinação de opioides ou outros fármacos sedativos. Efeito precedido pelo aumento da sedação. Tolerância a esse sintoma se desenvolve precocemente. Maior risco em pacientes com doença terminal e há necessidade de incremento de doses (pesar risco/benefício).	Depressão aguda significativa pode ser manejada com o antagonista naloxona na dose de 0,04 mg, repetido a cada 5 min, até que se obtenha resposta (a ampola tem 0,4 mg). Atenção para a curta duração de ação, além do risco de síndrome de abstinência, quando o uso de opioides é crônico, e risco de edema agudo de pulmão.

O medo de adição iatrogênica é um fator limitante da prescrição crônica desses fármacos no tratamento da dor, mas essa situação parece ser menos frequente do que relatado antigamente. Em pacientes sem história de abuso ou de dependência de drogas, a prevalência de adição parece não ser importante. Entretanto, uma vez estabelecida a adição, ela é muito difícil de ser controlada. Em pacientes com dor crônica em estado terminal, o potencial de adição e de dependência adquire papel secundário na sua abordagem.

A prescrição de meperidina deve ser cada vez mais restrita. Fatores como maior potencial de abuso, efeitos adversos cardiovasculares, especialmente em cardiopatas (taquicardia, depressão da contratilidade miocárdica), além

do acúmulo do metabólito normoperidina, que pode causar convulsões, tornam-na um fármaco menos seguro do que outros opioides, como a morfina, por exemplo.

Tolerância e dependência, comum a todos os agonistas opioides, podem resultar do uso prolongado e da alta dosagem. A síndrome de abstinência, com sintomas e sinais de hiperexcitabilidade do sistema autonômico simpático, pode ocorrer com a suspensão abrupta da medicação. Os agonistas opioides devem ser descontinuados de modo gradual, em geral 10 a 20% da dose a cada dia. Usar com cautela em pacientes drogaditos.

Os antagonistas dos receptores opioides, *naloxona e naltrexona*, são úteis na reversão da intoxicação pelos agonistas desses receptores e podem precipitar síndrome de abstinência.

Codeína

Nomes comerciais. Belacodid® (associado com fenitilamina, homatropina, pentetrazol), Bromalgina® (associado com dipirona e homatropina), Codein®, Codaten® (associado com diclofenaco sódico), Codex® (associado com paracetamol), Setux® (associado com feniltoloxamina e guaiacolato de glicerina), Tylex® (associado com paracetamol).

Apresentações. Cps com 30 e 60 mg; cps de 7,5 ou 30 mg quando associada ao paracetamol; xpe com 120 mL.

Usos. Dor leve a moderada, principalmente no pós-operatório e em pacientes com neoplasias; tosse (em doses baixas).

Contraindicações. Hipersensibilidade aos componentes da fórmula.

Posologia. *Adultos*: analgesia: 30-60 mg, VO, a cada 4-6 horas; 30 mg, IM ou SC, a cada 4-6 horas; tosse: 10-20 mg, VO, até de 4-6 horas. *Crianças*: analgesia: 0,5-1 mg/kg/dose a cada 4-6 horas (dose máxima de 60 mg); tosse: 1-1,5 mg/kg/dia em doses divididas a cada 4-6 horas.

Modo de administração. VO, IM ou SC. A administração EV rápida pode causar importantes efeitos adversos.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção*: é rápida a partir do trato gastrintestinal (TGI).
- *Início de ação*: 0,5-1 h após uso VO; 10-30 min após uso IM.
- *Pico de efeito*: 1-1,5 h para uso VO; 0,5-1 h com o uso IM.
- *Duração de efeito*: 4-6 h.
- *Biodisponibilidade*: 70%.
- *Biotransformação*: metabolismo hepático, formando o metabólito ativo morfina e outros metabólitos, como a norcodeína.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: < 10%.
- *Meia-vida*: 2,5-3,5 h.
- *Eliminação*: urina (3-16% como droga inalterada).

Ajuste para função hepática e renal. O ajuste na insuficiência hepática (IH) é provavelmente necessário, mas não há diretrizes para esse ajuste. Na insuficiência renal (IR):

DCE (mL/min)	≥ 50	10-50	≤ 10
Dose total diária (%)	100	75	50

DCE, depuração da creatinina endógena.

Efeitos adversos. Sonolência, constipação, hipotensão, taquicardia, bradicardia, tontura, sensação de bem-estar, cefaleia, confusão, estimulação paradoxal do SNC, *rash*, urticária, náusea, vômito, anorexia, aumento das transaminases, retenção urinária, visão borrada, fraqueza. Menos comumente, podem ocorrer convulsões, alucinações, insônia, pesadelos, depressão do SNC.

Interações. Pode ocorrer aumento da toxicidade da codeína quando usada com depressores do SNC, fenotiazinas, antidepressivos tricíclicos e inibidores da monoaminoxidase (IMAOs). Evitar o consumo de álcool.

Gestação e lactação. Categoria de risco C/D na gestação (uso prolongado ou em altas doses a termo). É secretado no leite materno, usar com cautela na lactação.

Comentários

- Pacientes em exposição prévia de opioides podem necessitar de doses iniciais maiores.
- Não recomendado para o alívio da tosse para menores de 2 anos e para a tosse produtiva.
- Os idosos são mais suscetíveis aos seus efeitos adversos.

Fentanil

Nomes comerciais. Durosegic®, Fentanest®.

Apresentações. Fr-amp 2 mL (50 μg/mL); adesivo transdérmico com 12, 25, 50, 75 e 100 μg.

Usos. Analgesia para dor aguda e intensa, adjuvante na anestesisa geral e regional, uso na dor crônica estabilizada (transdérmico).

Contraindicações. Aumento da pressão intracraniana, depressão respiratória grave, íleo paralítico, IR e IH grave.

Posologia. Sedação/analgesia para pequenos procedimentos: 1-2 μg/kg/dose; pode ser repetido em 30-60 minutos se necessário. Sedação contínua/analgesia: *bolus* 1-2 μg/kg, seguido de infusão contínua de 0,5-1 μg/kg/hora, titular manutenção de 1-3 μg/kg/hora. Anestesia: 5-40 μg/kg EV. *Crianças* (sedação/analgesia): 1-2 μg/kg, EV, podendo ser repetido em intervalos de 30-60 minutos se necessário. Dor crônica (adesivo transdérmico): iniciar com 25 μg/h.

Modo de administração. EV, IM ou transdérmico. Pode ser usado em *bolus* (não é necessário diluir) ou por infusão contínua para sedação. Para injeção espinhal ou peridural, usar ampolas sem conservantes.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Início de ação:* 30 s após administração EV, 7-15 min após uso IM; 5-15 min após uso transdérmico.
- *Pico de ação*: 5 min.
- *Duração de efeito*: 1-2 h com o uso IM; 0,5-1 h com a administração EV; 3 dias com adesivo transdérmico.
- *Biotransformação*: metabolismo hepático.
- *Ligação a proteínas plasmáticas:* ~80%.
- *Meia-vida:* 2-4 h no uso EV.
- *Eliminação:* urina (10% na forma de droga inalterada).

Ajuste para função hepática e renal. Contraindicado na IH grave. Na IR, seguir esquema abaixo:

DCE (mL/min)	≥ 50	10-50	≤ 10
Dose total diária (%)	100	75	50

Efeitos adversos. Bradicardia, hipotensão, vasodilatação periférica, arritimias, depressão do SNC, sonolência, sedação, constipação, náusea, vômito, espasmo biliar, depressão respiratória, rigidez torácica, broncoespasmo, laringoespasmo, liberação de hormônio antidiurético (ADH), convulsões, erupção cutânea, agitação paradoxal.

Interações. Efeitos depressores respiratórios e circulatórios são potencializados por hipnóticos, antidepressivos tricíclicos, neurolépticos, IMAOs. Potencial para síndrome serotonérgica se associado com drogas serotonérgicas. Eritromicina, claritromicina, doxiciclina, cetoconazol, itraconazol e inibidores da protease podem aumentar os níveis de fentanil. Carbamazepina, fenitoína, fenobarbital e rifampicina podem diminuir os níveis de fentanil. Evitar o consumo de álcool.

Gestação e lactação. Categoria de risco C/D na gestação (uso prolongado ou em altas doses a termo). É secretado no leite materno, não recomendado na lactação.

Comentários

- Causa menos hipotensão do que morfina e meperidina, sendo preferível na instabilidade hemodinâmica.
- Injeção venosa rápida pode causar rigidez torácica → hipoventilação → apneia, broncoconstrição e laringoespasmo, podendo ser necessário relaxante muscular para tratamento. *Bolus* EV deve ser administrado em 3-5 minutos; se doses altas, em 5-10 minutos.
- Opioide 75 a 125 vezes mais potente do que a morfina, com rápido início de ação e mais curta duração. Há acúmulo com doses repetidas ou com administração em infusões prolongadas.
- Usar com cautela em pacientes bradicárdicos e com desconforto respiratório.
- Reduzir as doses nos pacientes hipovolêmicos, idosos e críticos.

Meperidina (petidina)

Genérico. Cloridrato de petidina.
Apresentação. Amp de 2 mL com 100 mg.
Nomes comerciais. Dolantina®, Dolosal®, Dornot®, Petinan®.
Apresentação. Amp de 2 mL com 100 mg.
Usos. Analgesia para dor de intensidade moderada a grave; tremores pós-operatórios.
Contraindicações. Uso concomitante de IMAOs ou nos últimos 14 dias.
Posologia. *Adultos*: 25-100 mg (0,5-2 mg/kg), a cada 3-4 horas, conforme necessário (dose máxima diária de 500 mg). *Crianças*: 1-1,5 mg/kg/dose, a cada 3-4 horas (dose máxima de 100 mg). Em adultos, a dose varia de 50-150 mg por via intramuscular ou subcutânea, a cada 3/4 h, se necessário.

Modo de administração. EV, IM, ou SC. A administração EV é preferencial e deve ser feita lentamente (2-3 minutos) e em uma concentração de 10 mg/mL.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Início de ação*: 10-15 min após uso IM ou SC; 5 min após uso EV.
- *Pico de efeito*: 1 h.
- *Duração de efeito*: 2-4 h.
- *Biotransformação*: metabolismo hepático, formando metabólitos ativos (normeperidina).
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: 65-75%.
- *Meia-vida:* 2,5-4 h da droga; 15-30 h da normeperidina.

Ajuste para função hepática e renal. Os efeitos narcóticos estão aumentados na cirrose, por isso deve-se reduzir a dose. Na IR, o ajuste deve ser feito de acordo com o esquema abaixo:

DCE (mL/min)	≥ 50	10-50	≤ 10
Dose total diária (%)	100	75	50

Efeitos adversos. Cardiovasculares: hipotensão, taquicardia, depressão da contratilidade miocárdica; SNC: fadiga, fraqueza, tontura, sonolência, nervosismo, cefaleia, confusão, depressão do SNC, alucinações, estimulação paradoxal do SNC, aumento da pressão intracraniana, convulsão e maior posssibilidade de adição entre todos os opioides. Também pode causar *rash*, urticária, náusea, vômito, anorexia, constipação, boca seca, íleo paralítico, retenção urinária.
Interações. Os IMAOs potencializam intensamente os efeitos da meperidina. Depressores do SNC podem potencializar os efeitos sedativos ou aumentar a depressão respiratória. Fenotiazinas podem potencializar os efeitos sedativos e a incidência de hipotensão. Agonistas serotonérgicos, inibidores seletivos de recaptação da serotonina (ISRS) e antidepressivos tricíclicos podem potencializar os seus efeitos,

aumentando o risco de síndrome serotonérgica. Barbitúricos e fenitoína podem diminuir a eficácia analgésica. Evitar o consumo de álcool.

Gestação e lactação. Categoria de risco C/D na gestação (uso prolongado ou em altas doses a termo). É secretado no leite materno, é contraindicado na lactação.

Comentários

- Uso não recomendado para dor aguda por mais de 48 horas.
- Provoca menos constipação do que a morfina; porém, provoca mais náuseas, vômitos, sedação e euforia do que a morfina em doses equipotentes.
- Possui efeito vagolítico, sendo o único opioide que pode ocasionar taquicardia.
- Usar com cautela em idosos, na disfunção pulmonar, hepática e renal, em pacientes com história de convulsão.
- Evitar o uso contínuo, pois pode ocorrer acúmulo do seu metabólito normeperidina, que pode produzir hiperexcitabilidade do SNC (tremores e convulsão).
- Tem ação antimuscarínica, provocando visão borrada e boca seca.
- Não é indicada no tratamento de dor crônica, devendo sua prescrição ser restrita devido ao risco de toxicidade pelos metabólitos e ao alto potencial de adição.

Metadona

Nome comercial. Mytedom®.

Apresentações. Cps de 5 e 10 mg; amp de 1 mL com 10 mg.

Usos. Dor crônica de intensidade moderada a grave, desintoxicação e tratamento de manutenção de adição a opiáceos.

Contraindicações. Doença respiratória grave, IH.

Posologia. *Adultos*: inicia-se o tratamento com doses mais frequentes (que devem ser espaçadas com o decorrer do tempo) devido ao seu grande volume de distribuição. No esquema mais utilizado, inicia-se com 2,5-5 mg, VO, a cada 8 h, durante três dias, passando-se a intervalos maiores após (12-24 h). EV/SC/IM: dose inicial entre 2,5-10 mg a cada 8-12 h. Tratamento da abstinência: na desintoxicação, iniciar com 15-40 mg/dia, VO, em doses divididas; no tratamento de manutenção, 80-120 mg/dia, VO. *Crianças*: analgesia EV: 0,1 mg/kg/dose, a cada 4-6 horas (dose máxima de 10 mg). VO: 0,1-0,2 mg/kg/dose. Iniciar em intervalos de 4-6 h e, após, espaçar a cada 8-12 h.

Modo de administração. VO, administrada com suco ou água; EV, IM ou SC.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Início de ação*: 10-20 min após uso parenteral; 0,5-1 h após uso oral.
- *Pico de efeito*: 1-2 h com o uso parenteral; 3-5 dias com o uso contínuo VO.
- *Duração de efeito*: 6-8 h para o uso oral, com aumento progressivo de 12-48 h com doses repetidas devido ao acúmulo.
- *Biotransformação*: metabolismo hepático.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: 85-90%.
- *Meia-vida*: 8-59 h; podendo ser prolongada no pH alcalino e na gestação.
- *Eliminação*: urina (< 10% como droga inalterada); excreção urinária aumentada com o pH < 6.

Ajuste para função hepática e renal. Evitar o uso na IH grave. Na IR, se DCE < 10 mL/min, administrar 50-75% da dose.

Efeitos adversos. Palpitação, hipotensão, bradicardia, sonolência, tontura, confusão, prurido (pela liberação de histamina), náusea, vômito, constipação, boca seca, retenção urinária, fraqueza, cefaleia, anorexia, íleo paralítico, tremores, problemas de visão, depressão respiratória, dispneia, euforia. Menos comumente (< 1%), pode ocorrer anafilaxia, espasmo do trato biliar ou urinário, alucinações, insônia, obstrução intestinal, aumento da

pressão intracraniana, aumento das transaminases, depressão do SNC, miose, rigidez muscular, estimulação paradoxal do SNC, vasodilatação periférica, convulsão (em recém-nascidos).

Interações. Fluconazol, itraconazol, cetoconazol, amiodarona, ritonavir, nelfinavir, nefazodona, isoniazida, eritromicina, claritromicina e verapamil podem aumentar a toxicidade da metadona. A metadona pode aumentar os níveis de fluoxetina, paroxetina, nefazodona, risperidona, ritonavir, tioridazina, venlafaxina e antidepressivos tricíclicos.

A associação com depressores do SNC (opioides, anestésicos gerais, barbitúricos, sedativos e álcool) pode causar depressão respiratória, hipotensão, sedação profunda ou coma. Barbitúricos, carbamazepina, fenitoína, primidona, rifampicina, efavirenz, nevirapina e ritonavir podem diminuir os níveis de metadona. Os efeitos serotonérgicos da selegilina estão aumentados, e o uso concomitante dessas duas drogas não é recomendado.

Gestação e lactação. Categoria de risco C/D na gestação (uso prolongado ou em altas doses a termo). É secretado no leite materno, não recomendado na lactação.

Comentários

- Causa depressão do SNC, assim como diminuição da habilidade física e mental, devendo seus usuários serem prevenidos para atividades que requeiram alerta mental.
- Possui atividade de antagonismo do receptor NMDA, sendo um opioide indicado para pacientes com dor neuropática.
- Provoca constipação mais intensa do que os demais opioides.
- Usar com cautela em idosos e na disfunção pulmonar, hepática e renal.
- É necessário conhecimento do fármaco para titulação de dose, visto que a concentração plasmática estabiliza após 4 a 7 dias (tempo de 4 a 5 meias-vidas). O esquema posológico deve ser ajustado (aumentar espaçamento entre as doses após esse período) para evitar efeitos depressores no SNC.

Morfina

Nomes comerciais. Dimorf®, Dolo moff®, Morfenil®.

Apresentações. Cps de 10 e 30 mg; cps de 30, 60 e 100 mg de liberação prolongada; solução oral gotas 10 mg/mL; amp de 1 mL com 10 mg/mL (para uso parenteral); amp de 1 mL com 0,2 mg/mL sem conservante (para uso intratecal); amp de 2 mL com 1 mg/mL (para uso peridural).

Usos. Dor de intensidade intensa aguda ou crônica, alívio da dor no infarto agudo do miocárdio (IAM) e da dispneia no edema agudo de pulmão; medicação pré-anestésica; tratamento da dor pós-operatória via EV, SC, raquidiana ou peridural.

Contraindicações. Pressão intracraniana elevada, depressão respiratória grave (na ausência de equipamentos para ressuscitação e suporte ventilatório), crise asmática, íleo paralítico diagnosticado ou suspeito.

Posologia

Adultos

- VO: 10-30 mg, a cada 4 horas ou a cada 12 horas (para as formulações de liberação controlada);
- EV/SC/IM *bolus*: 2,5-15 mg/dose a cada 4 horas. Se necessário, titular a dose com 1-3 mg EV a cada 4-5 min e manter dose total titulada a cada 4 horas.
- EV/SC em infusão contínua: 0,8-10 mg/h.
- EV – analgesia controlada pelo paciente (ACP): utiliza bombas de infusão especiais com programação para administrar *bolus* conforme a demanda do paciente (0,5-3 mg a cada 5-20 min).

- Epidural: 1-4 mg a cada 12-24 h via cateter peridural.
- Espinhal: 0,1-0,5 mg.

Crianças

- 0,05-0,1 mg/kg, EV, IM ou SC, a cada 2-4 horas.

Modo de administração. A VO é preconizada como primeira escolha pela OMS. O uso parenteral é reservado para situações em que não há via oral disponível.

- Uso SC: é bem tolerado; não deve ser diluída; tem menor incidência de efeitos adversos. Pode ser colocado cateter venoso no SC (facilita administração e evita picadas repetidas). Via IM não indicada devido à dor associada à administração.
- Uso EV *bolus* (3-15 minutos), administração lenta, diluída em água destilada, em uma concentração de 1 mg/mL, diminui efeitos adversos associados.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Início de ação*: 30 min após uso oral; 5-10 min após uso EV.
- *Duração de efeito*: 4 h para fórmulas de liberação não controlada ou estendida, > 48 horas para as fórmulas de liberação prolongada.
- *Biodisponibilidade*: 17-33% para a administração oral, limitada pelo metabolismo de primeira passagem.
- *Biotransformação*: metabolismo hepático, formando metabólitos ativos (morfina-3-glucoronídeo e normorfina) e inativos. Todos os metabólitos têm sido implicados como causa de neurotoxicidade.
- *Meia-vida*: 2-4 h.
- *Eliminação*: urina (2-12% na forma inalterada) e fezes (~7-10%).

Ajuste para função hepática e renal. Não necessário na IH leve a moderada; sedação excessiva pode ocorrer na cirrose. Na IR, seguir o esquema abaixo:

DCE (mL/min)	≥ 50	10-50	≤ 10
Dose total diária (%)	100	75	50

Efeitos adversos. Palpitação, hipotensão, bradicardia, sonolência, tontura, confusão, prurido (pela liberação de histamina), náusea, vômito, constipação, boca seca, retenção urinária, fraqueza, cefaleia, anorexia, íleo paralítico, tremores, problemas de visão, depressão respiratória, dispneia, euforia. Menos comumente (< 1%) pode ocorrer anafilaxia, espasmo do trato biliar ou urinário, alucinações, insônia, obstrução intestinal, aumento da pressão intracraniana, aumento das transaminases, depressão do SNC, miose, rigidez muscular, estimulação paradoxal do SNC, vasodilatação periférica, convulsão (em recém-nascidos).

Interações. Antipsicóticos podem exacerbar hipotensão. Síndrome serotonérgica tem seu risco aumentado com o uso de ISRS. Depressores do SNC (fenotiazinas, butirofenonas, benzodiazepínicos, hipnóticos, álcool) e antidepressivos tricíclicos podem potencializar os efeitos da morfina. Usar com cautela com IMAOs; alguns fabricantes têm recomendado o uso de morfina apenas após 14 dias de abstinência dos IMAOs. Os efeitos dos diuréticos podem ser diminuídos, pela maior liberação do hormônio antidiurético. Evitar o consumo de álcool.

Gestação e lactação. Categoria de risco C/D na gestação (uso prolongado ou em altas doses a termo). É secretado no leite materno, deve-se usar com cautela na lactação.

Comentários

- Usar com cuidado em idosos; doses menores podem ser necessárias.
- Usar com cautela na disfunção pulmonar, hepática e renal.

- Para uso em dor crônica, o maior inconveniente da morfina é sua meia-vida curta, por isso as formulações orais de ação prolongada são indicadas quando possível (dor estabilizada).
- Os efeitos adversos mais comuns com uso peridural ou espinhal incluem prurido, náuseas e vômitos, retenção urinária e depressão respiratória. O uso de naloxona pode ser necessário para reverter esses efeitos.

Naloxona

Nome comercial. Narcan®.
Apresentação. Amp com 1 mL (0,4 mg/mL).
Usos. Reversão dos efeitos dos opioides (depressão do SNC, depressão respiratória, prurido, náuseas e vômitos intensos); coma de etiologia não conhecida.
Contraindicações. Hipersensibilidade à naloxona.
Posologia. *Adultos*: 20-40 μg a cada minuto até reversão dos sintomas. *Crianças*: 0,01 mg/kg a cada 3 min até reversão dos sintomas.
Modo de administração. *Dose EV em bolus*: dilui-se 1 amp de naloxona em 10 mL de água destilada e administra-se 1 mL (40 μg) a cada 1-3 min até que aumente a frequência respiratória. As doses endovenosas de 100-200 μg (aproximadamente 1,5-3 μg/kg de peso corporal) são normalmente suficientes. *Infusão venosa contínua em casos de depressão respiratória prolongada por altas doses de opioides ou por uso de opioides de longa ação*: 2-5 μg/kg/h. Diluir 2 mg (5 amp) em 500 mL de solução salina ou glicosada (solução de 4 μg/mL).
Pode ser usado IM, SC (não diluir) ou intratraqueal (diluído em 2 mL de soro fisiológico – SF).
Ajuste para função hepática e renal. Informação não disponível na literatura consultada.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Início de ação*: EV: 2 min. IM/SC/endotraqueal: 2-5 min.
- *Duração de efeito*: 20-60 min. Meia-vida mais curta do que alguns opioides. Doses repetidas podem ser necessárias.
- *Biotransformação*: metabolismo hepático.
- *Meia-vida*: *crianças*: 2-3h; *adultos*: 1-1,5h.
- *Eliminação*: excretado na urina como metabólitos.

Efeitos adversos. hipotensão, hipertensão, taquicardia ventricular e fibrilação, dispneia, edema pulmonar e parada cardíaca. Morte, coma e encefalopatia foram registrados como sequelas dessas situações. Doses excessivas de naloxona em doentes no pós-operatório podem resultar em uma reversão significativa da analgesia e podem provocar agitação.
Interações. Causa diminuição dos efeitos dos agonistas opiáceos.
Gestação e lactação. Considerar benéfico para a mãe e de risco para o feto quando administrado na gestação. Pode causar síndrome de abstinência na mãe e no neonato quando há uso crônico de opioides. Desconhecida sua secreção no leite materno.

Comentários

- Utilizar com cautela em pacientes cardiopatas. O antagonismo súbito dos efeitos opioides com naloxona pode precipitar hipertensão grave, taquicardia, arritmias ventriculares e edema pulmonar, mesmo em pessoas hígidas com pequenas doses (80-500 μg). Esses efeitos são atribuídos à abrupta liberação de catecolaminas.
- Sempre que usarem naloxona, os pacientes devem ser estimulados a respirar e devem ser monitorados para os possíveis efeitos acima citados.

- Titular as doses administradas para reversão dos eventos adversos sem comprometer significativamente a analgesia.
- Pode precipitar sintomas de abstinência em pacientes aditos a opiáceos.

Oxicodona

Nome comercial. Oxycontin®.
Apresentações. Cps de liberação cronogramada de 10, 20 e 40 mg.
Usos. Dor crônica de intensidade moderada a grave.
Contraindicações. Hipersensibilidade à oxicodona ou a outros agonistas opioides da mesma classe. Uso com cuidado em pacientes com doença respiratória grave, IH e IR.
Posologia. Cps de liberação cronogramada. Início com 10 mg a cada 12 h.
Modo de administração. A oxicodona é de apresentação cronogramada, isto é possui uma liberação inicial rápida seguida de uma liberação lenta. Os comprimidos devem ser engolidos, não podem ser mastigados ou triturados. Deve ser planejada dose de resgate de fármaco de ação rápida para dor incidental ou por exacerbação da dor.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Início de ação*: 1 h.
- *Duração de efeito*: 12 h.
- *Biotransformação*: metabolismo hepático a metabólitos ativos.
- *Ligação a proteínas plasmáticas:* $\simeq$ 45%.
- *Eliminação*: excretada na urina.

Ajuste para função hepática e renal. Reduzir as doses na insuficiência renal ou hepática graves.
Efeitos adversos. Hipotensão, sedação, sonolência, náuseas e vômitos, constipação, cólicas, depressão respiratória, dispneia.
Interações. Aumento de toxicidade quando usada com IMAOs e com cimetidina. Efeito depressor exacerbado se usado com barbitúricos, álcool, antidepressivos tricíclicos.
Gestação e lactação. Evitar o uso na gravidez. Pode causar dependência no feto e depressão respiratória se usada no parto. É secretado no leite materno. Não recomendado na lactação.

Comentários

- Monitorar continuamente quanto à eficácia analgésica, aos parâmetros respiratórios, às funções hepática, renal e gastrintestinal, ao sono, à ingesta e à qualidade de vida.
- O esquema posológico deve ser individualizado para cada paciente, devendo a oxicodona ser prescrita em horários fixos. Uma medicação de resgate com início imediato deve ser fornecida para quadros de exacerbação da dor.

Tramadol

Genérico. Cloridrato de tramadol.
Apresentações. Cps de 50 mg; amp de 50 e 100 mg com 1 e 2 mL, respectivamente; fr para sol oral de 15 mL com 100 mg; sol gts de 10 mL com 100 mg.
Nomes comerciais. Anangor®, Dorless®, Sensitram®, Sinedol®, Sylador®, Timasen®, Tramadon®, Tramal®, Ultracet® (associado com tramadol 37,5 mg e paracetamol 325 mg), Zamadol®.
Apresentações. Cps de 50 mg; cpr retard de 100 mg; amp de 50 e 100 mg com 1 e 2 mL, respectivamente; fr de 10 mL com 50 mg/mL ou 100 mg/mL.
Usos. Dor de intensidade moderada a grave, aguda ou crônica.
Contraindicações. Intoxicação aguda com álcool, hipnóticos, analgésicos que atuam no SNC, opioides ou psicotrópicos; antecedente de dependência a opioides; uso concomitante de IMAOs ou em menos 14 dias após interrupção.

Posologia. Cpr de liberação imediata: 50-100 mg, 4-6x/dia. Cpr de liberação prolongada: 100 mg, 2x/dia. Dose máxima de 400 mg/dia. EV/SC/IM: 50 a 100 mg, 6/6 h. Em crianças, 5 mg/kg/dia, divididos em 2-3 administrações.
Modo de administração. VO: pode ser administrada com ou sem alimentos. EV: pode ser diluído em soro fisiológico para diminuir efeitos adversos. SC/IM: não diluir.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção*: é rápida e completa a partir do TGI.
- *Início de ação*: 1 h.
- *Duração de efeito*: 9 h.
- *Biotransformação*: metabolismo hepático, formando metabólitos ativos.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: 20%.
- *Meia-vida*: 6 h para o tramadol; 7 h para os seus metabólitos ativos.
- *Eliminação*: urina na forma de metabólitos (30% como droga inalterada).

Ajuste para função hepática e renal. Na cirrose, é recomendada dose de 50 mg a cada 12 horas. Na IR, com DCE < 30 mL/min, administrar 50-100 mg a cada 12 horas (máximo de 200 mg/dia).
Efeitos adversos. Tontura, cefaleia, sonolência, vertigem, constipação, náusea, vasodilatação, agitação, ansiedade, confusão, diminuição da coordenação motora, labilidade emocional, euforia, alucinações, nervosismo, distúrbios do sono, tremor, prurido, *rash*, anorexia, diaforese, diarreia, vômitos, retenção urinária, hipertonia, espasticidade, fraqueza, miose, distúrbios da visão. Menos comumente (< 1%), podem ocorrer reações alérgicas, amnésia, broncoespasmo, disfunção cognitiva, depressão, convulsão.
Interações. Anfetaminas, ISRS, antidepressivos tricíclicos, IMAOs e naloxona podem aumentar o risco de convulsão com tramadol. Neurolépticos e opioides podem aumentar o risco de convulsão e os efeitos depressores do SNC. Carbamazepina pode diminuir a eficácia de tramadol e pode aumentar o risco de convulsão em pacientes em uso de antiepilépticos.
Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação. É secretado no leite materno, não recomendado na lactação.

Comentários

- Opioide sintético com potência semelhante à da codeína. Possui mecanismo de ação mais complexo do que os opioides clássicos modulando as vias monoaminérgicas.
- Menor potencial de causar dependência em relação aos outros opioides.
- Usar com cautela em pacientes com história ou em risco de convulsão.
- Os idosos e insuficientes respiratórios são mais suscetíveis aos efeitos adversos.
- Segurança e eficácia não estabelecida em crianças.

REFERÊNCIAS

American Society of Anesthesiologists Task Force on Neuraxial Opioids, Horlocker TT, Burton AW, Connis RT, Hughes SC, Nickinovich DG, et al. Practice guidelines for the prevention, detection, and management of respiratory depression associated with neuraxial opioid administration. Anesthesiology 2009;110(2):218-30.

Ballantyne J, Fishman S, Abdi S. The Massachusetts General Hospital Handbook of Pain Management. 2. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002.

Ballantyne J, Mao J. Opioid therapy for chronic pain. N Engl J Med. 2003;349(20):1943-53.

Bloodworth D. Issues in opioid management. Am J Phys Med Rehabil. 2005;84(3 Suppl):S42-S55.

Brown R, Kraus C, Fleming M, Reddy S. Methadone: applied pharmacology and use as adjunctive treatment in chronic pain. Postgrad Med J. 2004;80(949):654-9.

Brunton LL, Lazo JS, Parker KL. Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 11th ed. New York: McGraw-Hill; 2006.

Collet BJ. Chronic opioid therapy for non-cancer pain. Br J Anaesth. 2001;87(1):133-43.

Donnely AJ, Cunningham FE, Baughman V. Anesthesiology & critical care drug handbook. 3rd ed. Lexi-Comp.; 2001.

Gammaitoni AR, Fine P, Alvarez N, McPherson LM, Bergmark S. Clinical Application of opioid equianalgesic data. Clin J Pain. 2003;19(5):286-97.

Harris JD. Management of expected and unexpected opioid-related side effects. Clin J Pain. 2008;24 Supp 10:S8-S13.

Kahan M, Srivastava A, Wilson L, Mailis-Gagnon A, Midmer D. Opioids for managing chronic non-malignant pain: safe and effective prescribing. Can Fam Physician. 2006;52(9):1091-6.

Kalso E, Edwards JE, Moore RA, McQuay HJ. Opioids in chronic non-cancer pain: systematic review of efficacy and safety. Pain Pract. 2004;112(3):372-80.

Kasper D, Fauci A, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL. Harrinson: medicina interna. 16. ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill; 2006.

Lacy CF, Armstrong LL, Goldman MP, Lance LL. Drug information handbook international. 17th ed. Ohio: Lexi-Comp.; 2008-2009.

Latta KS, Ginsberg B, Barkin RL. Meperidine: a critical review. Am J Ther. 2000;9(1):53-68.

Quigley C. The role of opioids in cancer pain. BMJ. 2005;331(7520):825-9.

Sweetman SC. Martindale guía completa de consulta fármaco-terapéutica. 2. ed. Barcelona: Pharma; 2006.

Trescot AM, Datta S, Lee M, Hasen H. Opioid pharmacology. Pain Phys. 2008;11(2 Suppl):S133-53.

53

ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDAIS E OUTROS ANALGÉSICOS E ANTITÉRMICOS

Rafael Mendonça da Silva Chakr
Ricardo Machado Xavier

ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDAIS

Inibidores da COX-1 e COX-2

As propriedades farmacológicas dos anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) incluem analgesia, anti-inflamação, antipirese e antitrombose. Constituem um grupo de compostos heterogêneos quimicamente, embora todos sejam ácidos orgânicos. O ácido acetilsalicílico, seu representante mais antigo e consumido no mundo inteiro, foi usado e comercializado pela primeira vez em 1899, com o nome de "Aspirina", pelo laboratório Bayer. Permanece como o protótipo do grupo e como fármaco-padrão, com o qual outros agentes são comparados.

Os AINEs agem por meio da inibição da síntese da enzima COX-1 e/ou COX-2. Quase todos os agentes atuam acetilando reversivelmente essas enzimas; entretanto, o ácido acetilsalicílico atua de maneira irreversível. Essas enzimas são responsáveis pela conversão de ácido araquidônico em prostaglandinas e tromboxanos. A primeira enzima está presente de forma constante nas células, incluindo as da mucosa gástrica e plaquetas. É responsável pela proteção fisiológica da mucosa gástrica e do tecido renal pela produção de prostaglandinas, sendo a sua inibição em parte responsável por alguns dos efeitos adversos dos AINEs. A COX-2 é uma enzima indutiva, ou seja, presente apenas em estados de demanda, como na inflamação.

Esses agentes não inibem a via das lipoxigenases – responsável pela produção dos leucotrienos, também presente no processo inflamatório. De acordo com a sua ação sobre os dois subtipos de enzimas (COX-1 e COX-2), são classificados em inibidores não seletivos da cicloxigenase (COX) e inibidores seletivos da COX-2.

Outros mecanismos de ação têm sido implicados para a eficácia desses agentes nos processos reumáticos. É possível que alguns AINEs interfiram na adesão dos leucócitos na parede dos capilares por inibirem a expressão ou a atividade de certas moléculas de adesão.

As principais indicações dos AINEs são as doenças musculoesqueléticas, como osteoartrite refratária a paracetamol, artrite reumatoide, gota e espon-

dilite anquilosante. A dismenorreia primária também responde ao uso de AINEs, sendo que naproxeno e ibuprofeno se mostraram superiores aos ácidos acetilsalicílico e mefenâmico. Lombalgia, dor ciática e dor pós-operatória podem ser manejadas com AINEs quando não houver resposta com paracetamol. Constituem alternativa eficaz aos analgésicos opioides nas dores de intensidade maiores, quando administrados por via parenteral. O ácido acetilsalicílico em baixas doses apresenta uso racional e de indiscutível eficácia clínica em cardiopatia isquêmica.

Todos os AINEs têm eficácia anti-inflamatória similar; assim, a escolha deve ser feita de acordo com a tolerância aos efeitos adversos, com a comodidade posológica, com a experiência de uso e com os custos. Os perfis de efeitos adversos são basicamente os mesmos, mas há variação de intensidade. Fenilbutazona e indometacina estão entre os fármacos desse grupo farmacológico com maior toxicidade. Os inibidores seletivos da COX-2 apresentam custo mais elevado.

Como a eficácia terapêutica é individual, na ausência de resposta clínica a um representante da classe, deve-se substituí-lo por um fármaco de subgrupo diferente. Vale ressaltar que exibem efeito teto, e, portanto, o aumento excessivo da dose leva a um aumento dos efeitos adversos, sem acrescentar benefício. A intolerância ao ácido acetilsalicílico é uma contraindicação ao uso de outros AINEs, pois reações cruzadas podem desencadear reações anafiláticas fatais.

Os AINEs não são recomendados na gestação, pois estão associados a efeitos teratogênicos e ao fechamento precoce do ducto arterioso no terceiro trimestre de gestação. Mas, se os riscos superarem os benefícios, o ácido acetilsalicílico é provavelmente o mais seguro. Os idosos estão mais predispostos aos seus efeitos adversos, devendo ser utilizados com cautela nessa faixa etária.

A principal limitação dos AINEs é a toxicidade gastrintestinal. Aproximadamente 50% dos pacientes em uso regular de AINEs apresentam irritação digestiva; 15-30%, úlcera, quando examinados endoscopicamente, especialmente com ácido acetilsalicílico. Entretanto, eventos clínicos no trato gastrintestinal (TGI) se desenvolvem em 3-4,5% desses pacientes apenas.

Ao bloquear a COX-1, as prostaglandinas que normalmente inibiam a secreção gástrica de ácidos deixam de ser produzidas. Um outro mecanismo pelo qual os AINEs podem causar ulceração e perfuração gastroduodenal é por meio da irritação direta local.

Para minorar esse efeito, são aconselhadas medidas como a administração com alimentos, pelo menor tempo possível e na menor dose efetiva. No caso de pacientes de alto risco (idosos, com história recente de úlcera péptica e em uso de anticoagulantes ou corticoides e uso de altas doses de AINEs), associar os inibidores da bomba de prótons, que se mostraram eficazes na prevenção de úlcera duodenal.

Os efeitos adversos renais ocorrem na presença de disfunção renal preexistente ou de comprometimento da perfusão renal. Com isso, é necessário cautela em pacientes desidratados, hipotensos, com insuficiência cardíaca e naqueles com cirrose.

Ácido acetilsalicílico

Genérico. Ácido acetilsalicílico.
Apresentações. Cpr de 100 e 500 mg.
Farmácia popular. Ácido acetilsalicílico.
Apresentações. Cpr de 100 ou 500 mg.
Nomes comerciais. AAS adt®, AAS protect®, Aceticil®, Analgesin®, Antifebrim®, As-Med®, Asetisin®, Aspirina C®, Aspirina prevent®, Bufferin®, CAAS®, CardioAAS®, Cibalena A® (associado com paracetamol e cafeína), Engov® (associado com cafeína e hidróxido de alumínio), Fontol® (associado com cafeína), Melhoral adulto® (associado com cafeína), Melhoral infantil®, Melhoral vit C® (associado com ácido ascórbico), Migrane® (associado com ergotamina, cafeína e homatropina), Prevencor® (associado com sinvastatina), Salicetil®, Salicil®, Sifass®, Sonrisal® (associado com ácido cítrico e bicarbonato de sódio), Somalgin®, Superhist® (associado com cafeína, ácido ascórbico e clorfeniramina), Vasclin®.
Apresentações. Cpr de 81, 85, 100, 165, 300, 325 e 500 mg.
Usos. Dor de intensidade leve a moderada, febre, inflamação; profilaxia de infarto agudo do miocárdio (IAM) e acidente vascular encefálico (AVE); artrite reumatoide, osteoartrite, gota e febre reumática; procedimentos de revascularização (p. ex., *bypass* coronário e angioplastia).
Contraindicações. Hipersensibilidade aos salicilatos ou a outros AINEs, discrasias sanguíneas, úlcera péptica ativa, suspeita de dengue e crianças com asma, rinite e pólipos nasais.

Posologia

Adultos

- *Analgésico e antipirético*: 500 mg, a cada 4-6 horas (máximo de 4 g/dia).
- *Anti-inflamatório*: 1.000 mg, a cada 4-6 horas.
- *Profilaxia do IAM*: 75-325 mg/dia.
- *Fase aguda do IAM*: 160-325 mg, mastigados.
- *Cirurgia de revascularização do miocárdio*: 325 mg/dia, iniciando 6 horas após.
- *Angioplastia*: 80-325 mg/dia, iniciando 2 horas antes do procedimento.
- *Profilaxia do AVE isquêmico*: 30-325 mg/dia.

Crianças

- *Analgésico e antipirético*: 10-15 mg/kg, a cada 4-6 horas (máximo de 4 g/dia).
- *Anti-inflamatório*: 65-130 mg/kg/dia, em doses divididas.
- *Antiplaquetário*: 3-20 mg/kg/dia.

Modo de administração. VO, administrar com alimentos para reduzir os efeitos adversos no TGI.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção*: é rápida. Uma parte da dose é metabolizada em salicilatos (ativos) na mucosa intestinal.
- *Biodisponibilidade*: 50-75%.
- *Início de efeito*: em menos de 1 h.
- *Pico de efeito*: em 2 h.
- *Duração de efeito*: 4-6 h.
- *Biotransformação*: convertido a salicilatos no fígado. Apresenta cinética de ordem zero.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: 80-90%.
- *Meia-vida*: 3 h com doses de 300-600 mg, 5-6 h com doses de 1 g e 10 h com doses maiores.
- *Eliminação*: urina, na forma de metabólitos.

Ajuste para função hepática e renal. Evitar o uso na IH grave e na IR com DCE < 10 mL/min.
Efeitos adversos. Náusea, diarreia, dispepsia, úlcera péptica, hemorragias do TGI, hemorragias ocultas, broncoespas-

mo, reações anafiláticas, disfunção plaquetária, aumento das transaminases, hepatite, rabdomiólise, piora da IRA, síndrome de Reye (uso em pacientes < 20 anos com doença viral).

Interações. Pode aumentar a toxicidade do metotrexato. Pode deslocar o ácido valproico nos seus sítios de ligação, o que pode resultar em toxicidade. A eficácia anti-hipertensiva de diuréticos tiazídicos e de alças, de inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECAs), de antagonistas dos receptores da angiotensina II (ARA II) e de beta-bloqueadores pode ser diminuída. Anticoagulantes e drogas antiplaquetárias em combinação com AINEs podem aumentar o risco de sangramento. Corticosteroides podem aumentar o risco de ulceração do TGI. Evitar o consumo de álcool, pois aumenta a irritação na mucosa gástrica.

Gestação e lactação. Categoria de risco C/D na gestação (3º trimestre). É secretado no leite materno, usar com cautela na lactação.

Comentários

- Usar com cautela em pacientes com doenças hematológicas, disfunção renal, desidratação e história de úlcera péptica.
- Evitar o uso nos dois dias prévios a cirurgias.
- O uso em crianças ou em adultos jovens com doenças virais pode precipitar síndrome de Reye (encefalopatia e disfunção hepática), sendo o paracetamol o agente de escolha para analgesia e antipirese nesses indivíduos.
- O uso prolongado de doses anti-inflamatórias pode levar ao aparecimento de salicismo, que é uma intoxicação crônica manifestada por zumbido, confusão, hipoacusia, psicose, delírios, estupor, coma e edema pulmonar.

Ácido mefenâmico

Genérico. Ácido mefenâmico.
Apresentação. Cpr de 500 mg.
Nomes comerciais. Mefenan®.
Apresentação. Cpr de 500 mg.
Usos. Dor de intensidade leve a moderada, dismenorreia primária.
Contraindicações. Hipersensibilidade ao ácido acetilsalicílico ou a outros AINEs, história de doença do TGI.
Posologia. Dose de ataque de 500 mg e, então, 250 mg, a cada 4 horas, conforme necessário.
Modo de administração. VO. Administrar com alimentos ou leite.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Pico de efeito*: em 2-4 h.
- *Duração de efeito*: ≤ 6 h.
- *Biotransformação*: metalização hepática.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: altas taxas.
- *Meia-vida*: 3,5 h.
- *Eliminação*: urina (50%), na forma de metabólitos; e fezes, na forma inalterada.

Ajuste para função hepática e renal. Sem informação na IH. Uso não recomendado no paciente com doença renal crônica de intensidade moderada a grave.

Efeitos adversos. Cefaleia, nervosismo, tontura, retenção de líquido, edema, náusea, vômito, diarreia, constipação, dor abdominal, dispepsia, flatulência, úlcera péptica, hemorragia do TGI, aumento das transaminases, hipertensão, arritmias, taquicardia, confusão, alucinação, insônia, meningite asséptica, urticária, eritema multiforme, necrólise tóxica epidermoide, síndrome de Stevens-Johnson, anemia, agranulocitose, hemólise, depressão da medula óssea, trombocitopenia, hepatite, alterações de visão, IRA.

Interações. A eficácia anti-hipertensiva de diuréticos tiazídicos e de alça, de

IECAs, de ARA II e de hidralazina pode estar diminuída. Anticoagulantes e drogas antiplaquetárias em combinação com AINEs podem aumentar o risco de sangramento. As concentrações de lítio, metotrexato e ciclosporina podem ser aumentadas. Corticosteroides podem aumentar o risco de ulceração do TGI. Evitar o consumo de álcool, pois aumenta a irritação gástrica.

Gestação e lactação. Categoria de risco C/D na gestação (3º trimestre). É secretado no leite materno, não recomendado na lactação.

Comentários

- Interromper se ocorrer diarreia e exantema.
- Usar com cautela em pacientes com desordens sanguíneas, disfunção renal e desidratação.

Cetoprofeno

Genérico. Cetoprofeno.

Apresentações. Amp de 2 mL com 50 mg/mL; pó liofilizado com 100 mg; cps de 50 mg; cpr revestidos de 100 mg; solução oral gts de 20 mL com 20 mg/mL.

Nomes comerciais. Artrinid®, Artrosil®, Bi-profenid®, Flamador®, Profenid®.

Apresentações. Amp de 2 mL com 50 mg/mL; cps de 50 mg; pó liofilizado com 100 mg; cps LP de 160 e 320 mg; cpr de 150 mg; cpr retard de 200 mg; cpr (entérico) de 100 mg; solução oral gts de 20 mL com 20 mg/mL; supositório de 100 mg; xpe fr de 150 mL com 1 mg/mL.

Usos. Doenças reumatológicas, como artrite reumatoide, osteoartrite, espondilite anquilosante, gota aguda, entre outras; dismenorreia primária; dor de intensidade leve a moderada (cervicalgia, lombalgia, etc.); luxações, contusões, entorses, fraturas.

Contraindicações. Hipersensibilidade ao ácido acetilsalicílico ou a outros AINEs.

Posologia

- *Osteoartrite e artrite reumatoide*: 50-75 mg, 3-4x/dia (máximo de 300 mg/dia), cpr retard 200 mg, 1x/dia.
- *Dor leve a moderada*: 25-50 mg, 3-4x/dia (máximo de 300 mg/dia).
- *Crianças < 1 ano*: 1 mg/kg, 3-4x/dia; entre 7-11 anos: 25 mg, 3-4x/dia; > 11 anos: 50 mg, 3-4x/dia (1 gt = 1 mg).

Modo de administração. VO, administrar com alimentos ou com leite para minimizar os efeitos adversos no TGI. A formulação parenteral é para administração IM profunda.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção*: quase completa no TGI. Os alimentos diminuem a velocidade de absorção.
- *Pico plasmático:* VO: 0,5-2 h; cpr retard: 6-7 h.
- *Biotransformação*: metabolismo hepático.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: 99%.
- *Meia-vida*: 2,5; cpr retard: 5,4 h.
- *Eliminação*: urina, na forma de metabólitos.

Ajuste para função hepática e renal. Na IH, dose máxima de 100 mg/dia. Na IR moderada, dose máxima de 150 mg/dia; na grave, dose máxima de 100 mg/dia.

Efeitos adversos. Cefaleia, dor abdominal, dispepsia, náusea, constipação, flatulência, edema, hipertensão, tontura, sonolência, vertigem, úlcera péptica, sangramento do TGI. Menos comumente: erupção cutânea, prurido, broncoespasmo, disfunção renal, nefrite tubulointersticial, IRA, visão anormal, reações anafiláticas, convulsão, hepatite, IH, síndrome de Stevens-Johnson.

Interações. Anticoagulantes e drogas antiplaquetárias em combinação com AINEs podem aumentar o risco de sangramento. As concentrações de lítio, metotrexato e

ciclosporina podem ser aumentadas. A eficácia anti-hipertensiva de diuréticos tiazídicos e de alça, de IECAs, de ARA II e de betabloqueadores pode ser diminuída. O efeito anticonvulsivante de carbamazepina e fenitoína pode ser diminuído. Evitar o consumo de álcool, pois aumenta a irritação gástrica.

Gestação e lactação. Categoria de risco B/D na gestação (3º trimestre). A secreção no leite materno é desconhecida, não recomendado na lactação.

Comentários

- Em idosos, iniciar com as menores doses.
- Evitar o uso na insuficiência cardíaca congestiva (ICC). Usar com cautela em pacientes desidratados, com insuficiência cardíaca, hipertensos, com história de úlcera péptica e naqueles recebendo anticoagulantes.
- Idealmente, usar por cinco dias ou menos, não devendo ser utilizado para o tratamento de dores crônicas.
- Monitorar a função renal e hepática periodicamente em pacientes hepatopatas, nefropatas ou insuficientes cardíacos.

Cetorolaco

Genérico. Trometamina de cetorolaco.
Apresentações. Amp de 1 mL com 30 mg; amp de 2 mL com 60 mg; cpr de 10 mg; colírio 0,5% fr de 5 mL.
Nomes comerciais. Cetrolac®, Toradol®, Toragesic®.
Apresentações. Amp de 1 mL com 10 ou 30 mg; amp de 2 mL com 60 mg; cpr de 10 mg para uso sublingal; fr-gts de 10 mL com 20 mg/mL; colírio 0,5% fr de 5 mL.
Uso. Dor aguda de intensidade moderada a grave.
Contraindicações. Hipersensibilidade a outros AINEs, úlcera péptica ativa, história de úlcera péptica ou perfuração recente do TGI, doença renal avançada, trabalho de parto, sangramento cerebrovascular suspeito ou confirmado e pacientes submetidos a cirurgias com alto risco de hemorragia, administração epidural ou espinhal, profilaxia em grandes cirurgias e no intraoperatório quando a hemostasia for crítica devido ao risco de sangramento.

Posologia

Adultos

- 60 mg, IM, em dose única, ou 30 mg, IM, a cada 6 horas (máximo de 120 mg/dia);
- 30 mg, EV, em dose única ou a cada 6 horas (máximo de 120 mg/dia);
- 20 mg, VO, seguido de 10 mg, sublingual, a cada 4-6 horas (não exceder 40 mg/dia).

Crianças

- 1 mg/kg, IM, dose única (máximo de 30 mg);
- ou 0,5 mg/kg, EV, dose única (máximo de 15 mg).

Modo de administração. Sublingual; VO (administrar com alimentos ou com leite para minimizar o desconforto no TGI); EV ou IM profundo, devendo ser administrado lentamente.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Início de efeito*: em 10 min após uso IM.
- *Pico de efeito*: em 2-3 h.
- *Duração de efeito*: 6-8 h.
- *Biotransformação*: metabolização hepática.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: 99%.
- *Meia-vida*: 2-8 h; é prolongada em idosos em 30-50%.
- *Eliminação*: urina (61% como droga inalterada).

Ajuste para função hepática e renal. Na IH, usar com cautela. Na IR avançada, é contraindicado; na moderada, usar a me-

tade da dose recomendada e não exceder 60 mg/dia.

Efeitos adversos. Cefaleia, dor abdominal, dispepsia, náusea, edema, hipertensão, sonolência, tontura, prurido, *rash*, púrpura, diarreia, constipação, flatulência, vômito, diaforese, sangramento gastrintestinal, úlcera gastrintestinal, aumento do tempo de sangramento, IRA, nefrite intersticial, síndrome nefrótica, anafilaxia, broncoespasmo, angioedema, reações anafilactoides.

Interações. Lítio, metotrexato e probenecida aumentam os seus níveis. Diminui os efeitos anti-hipertensivos dos IECAs e ARA-II. Evitar o consumo de álcool, pois aumenta a irritação na mucosa gástrica.

Gestação e lactação. Categoria de risco C/D na gestação (3º trimestre). É secretado no leite materno, é contraindicado na lactação.

Comentários

- Usar por até cinco dias; não está indicado na dor crônica.
- Reduz o limiar convulsivante.
- Em idosos, usar a metade da dose recomendada.
- É um AINE com potente atividade analgésica, mas com pouca atividade anti-inflamatória.

Diclofenaco

Diclofenaco sódico

Genérico. Diclofenaco sódico.

Apresentações. Cpr revestidos de 50 mg; amp de 3 mL com 25 mg/mL.

Nomes comerciais. Algi dorserol® (associado com cafeína, paracetamol e carisoprodol), Algi tanderil® (associado com cafeína, paracetamol e carisoprodol), Alginac® (associado com vitamina B_1, B_6 e B_{12}), Artren®, Belfaren®, Beserol® (associado com cafeína, paracetamol, carisoprodol), Biofenac®, Cedrilax® (associado com cafeína, paracetamol, carisoprodol), Clofenid®, Codaten® (associado com codeína), Deltaflogin®, Desinflex®, Diclac®, Diclofenaco®, Diclonatrium®, Diclonax®, Diclosod®, Difenan®, Dinaren®, Dioxaflex®, Fenaren®, Flexamina®, Flodin duo®, Hiclofen®, Infladoren®, Inflamax®, Kindaren®, Mioflex A® (associado com cafeína, paracetamol, carisoprodol), Olfen®, Optamax®, Ortoflan®, Prodofenaco®, Reuflen®, Tandene® (associado com cafeína, paracetamol, carisoprodol), Tandriflan® (associado com cafeína, paracetamol, carisoprodol), Tandrilax® (associado com cafeína, paracetamol, carisoprodol e vitaminas do complexo B), Trilax® (associado com paracetamol, carisoprodol), Voltaflan®, Voltaren®.

Apresentações. Cpr de 50 mg; cpr retard de 100 mg; cpr SR de 75 mg; amp de 3 mL com 25 mg/mL; supositório de 50 mg.

Diclofenaco potássico

Genérico. Diclofenaco potássico.

Apresentações. Cpr dispersíveis de 50 mg; cpr revestidos de 50 mg; drg de 50 mg.

Nomes comerciais. Abiflan®, Benevran®, Cataflam®, Cataflexym®, Cataren®, Clofen K®, Diclo P®, Diclokalium®, Diclonil®, Dicloton®, Doriflan®, Fenaflan®, Fisioren®, Flanakin®, Flogan®, Globaren®, Lisopan®, Neotaflan®, Poltax®, Reumadil®, Voltrix®.

Apresentações. Cpr ou drg de 50 mg; cpr dispersíveis de 50 mg; cpr AP de 100 mg; fr-gts de 20 mL com 15 mg/mL; amp de 3 mL com 25 mg/mL; supositório de 12,5 e 75 mg; susp oral de 120 mL com 2 mg/mL.

Diclofenaco resinato

Genérico. Diclofenaco resinato.

Apresentação. Fr-gts de 20 mL com 15 mg/mL.

Nomes comerciais. Biofenac®, Cataflam®, Cataflexym®, Diclofenaco®, Voltrix®.

Apresentação. Fr-gts de 20 mL com 15 mg/mL.

Usos. Dor pós-operatória; dismenorreia primária, anexite; dor musculoesquelética, condições reumatológicas, como artrite reumatoide, osteoartrite, gota, artrite reumatoide juvenil e espondilite anquilosante.

Contraindicações. Hipersensibilidade ao ácido acetilsalicílico ou a outros AINEs, porfiria, proctite, úlcera ou sangramento do TGI ativo.

Posologia

Adultos

- VO: 100-200 mg/dia, divididas em 2-3 tomadas;
- IM: 75 mg, 1x/dia, por dois dias no máximo;
- na dismenorreia primária, iniciar com 50 mg, 3x/dia e ajustar, conforme necessário.

Crianças

- 0,5-2 mg/kg/dia, em 2-3 tomadas.

Modo de administração. VO, deve ser administrado com alimentos para reduzir os efeitos adversos no TGI ou junto com água para melhorar a absorção. A formulação parenteral é para administração IM profunda, na região glútea. As apresentações de comprimidos AP, dispersíveis, SR ou retard devem ser administradas 1-2x/dia.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção*: é rápida.
- *Biodisponibilidade*: metabolismo de primeira passagem, sendo a biodisponibilidade de 50%.
- *Pico plasmático:* 30-60 min.
- *Biotransformação*: é metabolizado no fígado.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: 99%.
- *Meia-vida*: 2 h.
- *Eliminação*: urina (65%) e bile (35%).

Ajuste para função hepática e renal. Na IH, não há nenhuma dosagem específica. Na IR, não é necessário ajuste da dose.

Efeitos adversos. Cefaleia, tontura, náusea, prurido, *rash*, retenção hídrica, dor abdominal, constipação, diarreia, dispepsia, flatulência, edema, alterações de visão, úlcera péptica, sangramento do TGI, aumento das transaminases, agranulocitose, anemia, hemólise, trombocitopenia, meningite asséptica, broncoespasmo, hepatite, nefrite intersticial, IRA, síndrome nefrótica, pancreatite, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson.

Interações. A eficácia anti-hipertensiva de diuréticos tiazídicos e de alça, de IECAs, de ARA II e de hidralazina pode ser diminuída. Aumenta o efeito de diuréticos poupadores de potássio, de insulina e de ácido acetilsalicílico, e este diminui o efeito do diclofenaco. As concentrações de lítio, digoxina, metotrexato e ciclosporina podem ser aumentadas. Evitar o consumo de álcool, pois aumenta a irritação gástrica.

Gestação e lactação. Categoria de risco B/D (3º trimestre). É secretado no leite materno, usar com cautela na lactação.

Comentários

- Não há diferenças em termos de eficácia entre diclofenaco potássico, sódico e resinato.
- Usar com cautela em pacientes desidratados, insuficientes cardíacos, hipertensos, com história de úlcera péptica e naqueles recebendo anticoagulantes.
- Apresenta certa seletividade para a inibição da enzima COX-2.

Etodolaco

Nome comercial. Flancox®.

Apresentações. Cpr revestidos de 300 e 400 mg.

Usos. Alívio dos sintomas e dos sinais de artrite reumatoide e osteoartrite, dor de

intensidade leve a moderada, dismenorreia, enxaqueca.
Contraindicações. Hipersensibilidade ao ácido acetilsalicílico ou a outros AINEs, úlcera péptica ativa.

Posologia

- *Analgesia*: 300-400 mg, a cada 6-8 horas (máximo de 1.200 mg/dia).
- *Condições reumatológicas*: 800-1.200 mg/dia, divididas em 3 doses, ou 400 mg, 2-3x/dia.

Modo de administração. VO. Deve ser administrado com alimentos para reduzir os efeitos adversos do TGI.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção*: boa a partir do TGI.
- *Pico plasmático:* 60 min.
- *Início de efeito:* 2-4 h.
- *Biotransformação*: é metabolizado no fígado.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: 99%.
- *Meia-vida*: 7 h.
- *Eliminação*: urina.

Ajuste para função hepática e renal. Contraindicado na IH e na IR graves.
Efeitos adversos. Depressão, *rash*, prurido, náusea, vômito, dispepsia, diarreia, constipação, flatulência, gastrite, melena, visão borrada, poliúria, IRA, agranulocitose, anemia, hemólise, depressão de medula, arritmias, hipertensão, dispneia, eritema multiforme, hepatite.
Interações. O etodolaco pode aumentar os efeitos do lítio, ciclosporina, metotrexato, digoxina e varfarina. Os seus efeitos são diminuídos com o uso concomitante com ácido acetilsalicílico. Os efeitos de diuréticos e anti-hipertensivos podem ser antagonizados. Evitar o consumo de álcool, pois aumenta a irritação gástrica.
Gestação e lactação. Categoria de risco C/D na gestação (3º trimestre). A secreção no leite materno é desconhecida, contraindicado na lactação.

Comentários

- Segurança e eficácia não estabelecidas em crianças.
- Usar com cautela em pacientes desidratados, insuficientes cardíacos, hipertensos, com história de úlcera péptica e naqueles recebendo anticoagulantes.

Fenilbutazona

Nomes comerciais. Butazolidina®, Butazona cálcica®, Mioflex® (associado com carisoprodol e paracetamol).
Apresentações. Drg de 200 mg.
Usos. Episódios agudos de espondiloartrite, gota, artrite reumatoide e osteoartrite refratários aos outros AINEs.
Contraindicações. Hipersensibilidade ao ácido acetilsalicílico ou a outros AINEs, úlcera péptica ativa, doença inflamatória intestinal, discrasias sanguíneas, diáteses hemorrágicas, ICC, hipertensão arterial grave, doenças da tireoide, síndrome de Sjögren.
Posologia. Nos primeiros dias (1-3º), 400-600 mg/dia, divididos em 3-4 administrações. A seguir, 200-400 mg/dia, em duas administrações.
Modo de administração. VO (administrar com as refeições). A formulação parenteral é para aplicação IM profunda na região glútea.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção*: é fácil a partir do TGI.
- *Pico plasmático:* 2 h.
- *Biotransformação*: é metabolizada no fígado.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: 98%.
- *Meia-vida*: 70 h, com variações de um indivíduo para outro.
- *Eliminação*: urina, na forma de metabólitos.

Ajuste para função hepática e renal. Evitar o uso no paciente com doença renal crônica e nos pacientes com cirrose.
Efeitos adversos. Náusea, gastrite, desconforto abdominal, dispepsia, úlcera péptica, hemorragia do TGI, *rash*, urticária, prurido, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, bócio, diminuição dos hormônios tireoidianos, sonolência, vertigem, cefaleia, anemia, hemólise, trombocitopenia, agranulocitose, depressão da medula óssea, aumento das transaminases, hepatite, hematúria, proteinúria, IRA, edema, ICC, broncoespasmo, dispneia, alterações da visão.
Interações. A eficácia anti-hipertensiva de diuréticos tiazídicos e de alça, de IECAs, de ARA II e de hidralazina pode ser diminuída. Anticoagulantes e drogas antiplaquetárias em combinação com AINEs podem aumentar o risco de sangramento. As concentrações de lítio, metotrexato e ciclosporina podem ser aumentadas. Corticosteroides podem aumentar o risco de ulceração do TGI. Evitar o consumo de álcool, pois aumenta a irritação gástrica.
Gestação e lactação. Não há experiência suficiente com seu uso durante a gravidez. Pode ser encontrada no cordão umbilical e não deve ser usada durante a gravidez. É secretado em pequenas quantidades no leite materno, sendo compatível com a lactação.

Comentários

- Se após uma semana não houver melhora clínica, interromper a medicação; não deve ser utilizada por períodos prolongados.

Fenoprofeno

Nome comercial. Trandor®.
Apresentação. Cps de 200 mg.
Usos. Alívio dos sintomas e dos sinais de artrite reumatoide e osteoartrite; dor de intensidade leve a moderada.
Contraindicações. Hipersensibilidade ao ácido acetilsalicílico ou a outros AINEs.

Posologia

- Condições reumatológicas: 300-600 mg, 4-6x/dia.
- Dor: 200 mg, 4-6x/dia.
- Dose máxima de 3.200 mg/dia.

Modo de administração. VO. Pode ser administrado com alimentos para reduzir os efeitos adversos no TGI.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção*: é fácil a partir do TGI.
- *Biodisponibilidade*: 85%.
- *Pico plasmático:* 1-2 h.
- *Biotransformação*: é metabolizado no fígado.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: 99%.
- *Meia-vida*: 2,5-3 h.
- *Eliminação*: urina (90%; 2-5% na forma de droga inalterada) e fezes.

Ajuste para função hepática e renal. Evitar o uso nos pacientes com doença renal crônica e naqueles com cirrose.
Efeitos adversos. Tontura, sonolência, vertigem, cefaleia, náusea, vômito, dispepsia, flatulência, constipação, anorexia, diarreia, edema. Menos comumente: agranulocitose, anemia, depressão da medula óssea, trombocitopenia, nefrite tubulointersticial, IRA, hipertensão, reações anafiláticas, hepatite, IH, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidermoide, eritema multiforme.
Interações. Anticoagulantes e drogas antiplaquetárias em combinação com AINEs podem aumentar o risco de sangramento. As concentrações de metotrexato podem ser aumentadas. A eficácia anti-hipertensiva de diuréticos tiazídicos e de alça, de IECAs, de ARA II e de betabloqueadores pode ser diminuída. O uso com ácido acetilsalicílico diminui as concentrações de fenoprofeno. Evitar o con-

sumo de álcool, pois aumenta a irritação gástrica.

Gestação e lactação. Categoria de risco B/D na gestação (3º trimestre). A secreção no leite materno é desconhecida, não recomendado na lactação.

Comentários

- Uso não recomendado em crianças.
- Usar com cautela em pacientes idosos, desidratados, insuficientes cardíacos, hipertensos, com história de úlcera péptica e naqueles recebendo anticoagulantes.

Ibuprofeno

Genérico. Ibuprofeno.

Apresentações. Cpr de 200 mg; cpr revestidos de 600 mg; fr gts de 30 mL com 50 mg/mL.

Farmácia popular. Ibuprofeno.

Apresentação. Cpr de 300 mg.

Nomes comerciais. Advil®, Algiflex®, Algi-reumatril®, Algy-Flanderil®, Alivium®, Artril®, Dalsy®, Doraliv®, Doraplax®, Ibufram®, Ibupril®, Ibuprofan®, Maxifen®, Motrin®, Parartrin®, Spidufen® (associado com arginina).

Apresentações. Cpr de 200, 300, 400 e 600 mg; susp oral de 15 mL com 200 mg/mL; gts de 30 mL com 50 mg/mL; susp de 20 mL com 100 mg/mL.

Usos. Doenças inflamatórias e reumatológicas, incluindo artrite reumatoide juvenil; dor de intensidade leve a moderada; dismenorreia; febre; cefaleia.

Contraindicações. Hipersensibilidade ao ácido acetilsalicílico ou a outros AINEs.

Posologia

Adultos

- Anti-inflamatório: 400-800 mg, 3-4x/dia (máximo de 3,2 g/dia).
- Analgesia, antipirético, dismenorreia: 200-400 mg, 4-6x/dia.

Crianças

- Antitérmico e analgésico: 5-10 mg/kg/dia, a cada 6 ou 8 horas (dose máxima diária de 40 mg/kg).
- Anti-inflamatório: 30-50 mg/kg/dia, dividida a cada 8 horas (dose máxima de 2,4 g/dia).
- Fibrose cística: 20-30 mg/kg/dia.

Modo de administração. VO. Deve ser administrado com alimentos.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção*: é fácil a partir do TGI.
- *Pico plasmático:* 1-2 h.
- *Início de efeito analgésico:* 30-60 min.
- *Início de efeito anti-inflamatório:* em até 7 dias.
- *Duração de efeito:* 4-6 h.
- *Biotransformação*: é metabolizado no fígado.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: 90-99%.
- *Meia-vida*: 2-4 h.
- *Eliminação*: urina principalmente (1% como droga inalterada); e fezes, em pequena quantidade.

Ajuste para função hepática e renal. Evitar o uso na IH. Não é necessário ajuste na IH leve a moderada e na IR.

Efeitos adversos. Edema, tontura, cefaleia, nervosismo, prurido, *rash*, dispepsia, náusea, vômito, dor abdominal, diarreia, constipação, flatulência, diminuição do apetite. Menos comumente, podem ocorrer delírio, meningite asséptica, alterações visuais, depressão, úlcera péptica, sangramento do TGI, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, broncoespasmo, dispneia, aumento das transaminases, hepatite, IH, hematúria, IRA, hipertensão, edema, arritmias, neutropenia, inibição da ativação plaquetária, anemia aplásica, agranulocitose, hemólise, reações anafiláticas, pancreatite.

Interações. O ibuprofeno pode aumentar as concentrações de lítio, digoxina, ciclos-

porina e metotrexato. Anticoagulantes e drogas antiplaquetárias em combinação com AINEs podem aumentar o risco de sangramento. A eficácia anti-hipertensiva de diuréticos tiazídicos e de alça, de IECAs, de ARA II e de betabloqueadores pode ser diminuída. Corticosteroides podem aumentar o risco de ulceração do TGI. O ácido acetilsalicílico pode diminuir as concentrações de ibuprofeno. Evitar o consumo de álcool, pois aumenta a irritação gástrica.

Gestação e lactação. Categoria de risco B/D na gestação (3º trimestre). É secretado no leite materno, usar com cautela na lactação.

Comentários

- Usar com cautela em pacientes idosos, asmáticos ou com outras afecções alérgicas, desidratados, insuficientes cardíacos, hipertensos, com história de úlcera péptica e naqueles recebendo anticoagulantes.

Indometacina

Nome comercial. Indocid®.

Apresentação. Cps de 25, 50 e 100 mg.

Usos. Crise aguda de gota, bursite, tenossinovite, osteoartrite, artrite reumatoide, espondilite anquilosante, fechamento do ducto arterioso no neonato.

Contraindicações. Gestação no 3° trimestre, dor no período perioperatório de cirurgia cardíaca.

Posologia

- Neonato: 0,1-0,2 mg/kg a cada 12 horas, 3 doses no total, EV.
- Gota: 50 mg, 3x/dia até a regressão da dor (3-5 dias).
- Condições reumatológicas inflamatórias: 25-50 mg, 2-4x/dia.

Modo de administração. VO, com os alimentos para reduzir o desconforto no TGI. A formulação parenteral não está disponível no nosso meio.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Biodisponibilidade*: 100%.
- *Pico plasmático*: 2 h.
- *Início de ação*: ~30 min.
- *Duração de ação*: 4-6 h.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: 99%.
- *Biotransformação*: metabolismo hepático e circulação êntero-hepática.
- *Meia-vida*: 4,5 h, é maior em neonatos.
- *Excreção*: urina (60%, como glucoriníideos conjugados) e fezes (33%, na forma de metabólitos).

Ajuste para função hepática e renal. Usar com cautela em pacientes com reduzida função hepática. A indometacina não é recomendada para pacientes com DRC avançada.

Efeitos adversos. Cefaleia, nervosismo, tontura, retenção de líquido, edema, náusea, vômito, diarreia, constipação, dor abdominal, dispepsia, flatulência, úlcera péptica, hemorragia do TGI, aumento das transaminases, hipertensão, arritmias, taquicardia, confusão, alucinação, insônia, meningite asséptica, urticária, eritema multiforme, necrólise tóxica epidermoide, síndrome de Stevens-Johnson, anemia, agranulocitose, hemólise, depressão da medula óssea, trombocitopenia, hepatite, alterações de visão, IRA.

Interações medicamentosas. Indometacina pode aumentar a toxicidade dos anticoagulantes e antiplaquetários, aminoglicosídeos, bifosfonatos, lítio, metotrexato e vancomicina. Os efeitos dos anti-hipertensivos e diuréticos são antagonizados. Colestiramina pode reduzir a sua absorção.

Gestação e lactação. Categoria de risco C/D na gestação (3° trimestre). É secretado no leite materno, usar com cautela na lactação.

Comentários

- Usar com cautela em pacientes com retenção hídrica.

Meloxicam

Genérico. Meloxicam.
Apresentações. Cpr de 7,5 e 15 mg; amp de 1,5 mL com 15 mg.
Nomes comerciais. Alivian®, Artritec®, Bioflac®, Dormelox®, Inicox®, Loxam®, Meloflan®, Melotec®, Meloxigran®, Meloxil®, Mevamox®, Movacox®, Movatec®, Movoxican®.
Apresentações. Cpr de 7,5 e 15 mg; amp de 1,5 mL com 15 mg.
Usos. Alívio dos sintomas e dos sinais de osteoartrite, artrite reumatoide e espondilite anquilosante.
Contraindicações. Hipersensibilidade ao ácido acetilsalicílico ou a outros AINEs.
Posologia. Iniciar com 7,5 mg, 1x/dia; alguns pacientes podem necessitar de 15 mg, 1x/dia (dose máxima diária de 15 mg).
Modo de administração. VO; deve ser administrado com alimentos ou com leite para minimizar o desconforto do TGI. A formulação injetável é para uso IM.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção*: é boa a partir do TGI (89%), não sendo alterada pela administração concomitante de alimentos.
- *Biodisponibilidade*: 89%.
- *Pico plasmático:* 5-10 h.
- *Biotransformação*: é metabolizado no fígado.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: > 99%.
- *Meia-vida*: 20 h.
- *Eliminação*: urina e fezes, em quantidades similares (< 3% na forma inalterada).

Ajuste para função hepática e renal. Na cirrose hepática leve a moderada (Child-Pugh A ou B), não é necessário ajuste da dose; não há estudos adequados na IH grave, não sendo prudente utilizar. Na IR leve a moderada, não há nenhuma recomendação específica para o ajuste da dose; se DCE ≤ 15 mL/min, evitar o uso.
Efeitos adversos. Os mais comuns são edema, cefaleia, náusea, vômito, diarreia, dispepsia, dor abdominal, tontura, sintomas de resfriado, infecção do trato respiratório superior, *rash*, prurido. Menos comumente, podem ocorrer anemia, trombocitopenia, broncoespasmo, nefrite tubulointersticial, IR, agranulocitose, colite, reações alérgicas, angina, arritmias, úlcera, sangramento do TGI, perfuração no TGI, hepatite, IH, hipertensão, IAM, pancreatite, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson.
Interações. Anticoagulantes e drogas antiplaquetárias em combinação com AINEs podem aumentar o risco de sangramento. O ácido acetilsalicílico aumenta a concentração de meloxicam, não sendo recomendado o uso combinado. Corticosteroides podem aumentar o risco de ulceração do TGI, não sendo recomendado o uso associado. As concentrações de lítio, metotrexato e ciclosporina podem ser aumentadas. A eficácia de diuréticos tiazídicos e de alça pode estar diminuída. Colestiramina e colestipol diminuem a sua concentração. Evitar o consumo de álcool, pois aumenta a irritação gástrica.
Gestação e lactação. Categoria de risco C/D na gestação (3º trimestre). A secreção no leite materno é desconhecida, contraindicado na lactação.

Comentários

- Níveis elevados podem ocorrer em idosos (principalmente em mulheres), mas não há nenhuma recomendação específica de ajuste da dose.
- Usar com cautela em pacientes com história de asma, hipertensão, insufi-

cientes cardíacos, desidratação e com história de úlcera péptica.
- Apresenta certa seletividade para a inibição da enzima COX-2, especialmente em doses baixas.

Naproxeno

Genérico. Naproxeno.
Apresentações. Cpr de 250 e 500 mg; cpr revestido de 550 mg.
Nomes comerciais. Flamaprox®, Flanax®, Napronax®, Naprox®.
Apresentações. Susp 125 mg/5 mL; comprimidos de 250, 275, 500 e 550 mg. Os comprimidos de 500 mg (naproxeno base) são equivalentes aos de 550 mg (naproxeno sódico); o mesmo valendo para os comprimidos de 250 e 275 mg.
Usos. Doenças inflamatórias e reumatológicas, incluindo artrite reumatoide juvenil; gota aguda; dor de intensidade leve a moderada; dismenorreia; febre; enxaqueca.
Contraindicações. Hipersensibilidade ao ácido acetilsalicílico ou a outros AINEs.

Posologia

- Condições reumatológicas: 250-500 mg, 2x/dia (máximo de 1,5 g/dia).
- Dismenorreia e analgesia: iniciar com 500 mg e, então, 250 mg, 3-4x/dia (dose máxima de 1.250 mg em 24 horas).
- Artrite reumatoide juvenil: 5 mg/kg, 2x/dia.
- Febre e analgesia em crianças: 2,5-10 mg/kg/dose (máximo de 10 mg/kg/dia).

Modo de administração. VO. Administrar com alimentos ou com leite para reduzir os efeitos adversos no TGI.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção*: é fácil a partir do TGI.
- *Pico plasmático:* 1-2 h com naproxeno sódico e 2-4 h com naproxeno.
- *Início de efeito analgésico:* 1 h.
- *Duração do efeito analgésico:* 7 h.
- *Início de efeito anti-inflamatório:* em duas semanas.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: 99%.
- *Meia-vida*: 13 h.
- *Eliminação*: urina (95%) e fezes (pequena quantidade).

Ajuste para função hepática e renal. Reduzir a dose em 50% na IH. Uso não recomendado na DCE < 30 mL/min.
Efeitos adversos. Cefaleia, nervosismo, tontura, vertigem, sonolência, prurido, *rash*, edema, desconforto abdominal, náusea, vômito, constipação, úlcera péptica, diarreia, dispepsia, alterações da visão. Menos comumente: agranulocitose, anemia, depressão da medula óssea, trombocitopenia, broncoespasmo, meningite asséptica, nefrite tubulointersticial, IRA, hipertensão, reações anafiláticas, hepatite, IH, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidermoide, eritema multiforme.
Interações. Anticoagulantes e drogas antiplaquetárias em combinação com AINEs podem aumentar o risco de sangramento. As concentrações de metotrexato, ciclosporina e lítio podem ser aumentadas. A eficácia anti-hipertensiva de diuréticos tiazídicos e de alça, de IECAs, de ARA II, de betabloqueadores e de hidralazina pode ser diminuída. O uso concomitante com ácido acetilsalicílico reduz os seus níveis. Corticosteroides podem aumentar o risco de ulceração do TGI. Evitar o consumo de álcool, pois aumenta a irritação gástrica.
Gestação e lactação. Categoria de risco B/D na gestação (3º trimestre). É secretado no leite materno, mas é compatível com a lactação.

Comentários

- Usar com cautela em pacientes idosos, desidratados, insuficientes cardíacos, hipertensos, com história de úlcera péptica e naqueles recebendo anticoagulantes.

Piroxicam

Genérico. Piroxicam.
Apresentações. Amp de 2 mL com 20 mg/mL; cps ou cpr de 20 mg.
Nomes comerciais. Anartrit®, Anflene®, Brexin®, Cicladol®, Farmoxicam®, Feldanax®, Feldene®, Feldox®, Feldran®, Flamadene®, Flamostat®, Floxicam®, Inflamene®, Inflanan®, Inflax®, Lisedema®, Piroflam®, Pirogreen®, Piroxam®, Piroxil®, Piroxin®, Piroxinid®.
Apresentações. Cps ou cpr ou drg de 10 ou 20 mg; cpr solúvel SL de 20 mg; amp de 2 mL com 40 mg; susp oral gts com 15 mL; gel com 30g; supositório de 20 mg.
Usos. Alívio dos sintomas e dos sinais de artrite reumatoide, osteoartrite, espondilite anquilosante e outras condições inflamatórias reumatológicas.
Contraindicações. Hipersensibilidade ao ácido acetilsalicílico ou a outros AINEs.

Posologia

Adultos

- 10-20 mg, 1x/dia (dose máxima de 40 mg/dia, mas doses maiores de 20 mg/dia causam muitos efeitos adversos).

Crianças

- 0,2-0,3 mg/kg, 1x/dia (0,5-1 gt/kg, 1x/dia), dose máxima de 15 mg/dia.

Modo de administração. VO; deve ser administrada com alimentos para minimizar os efeitos adversos no TGI. A formulação parenteral é para uso IM.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção*: é fácil a partir do TGI.
- *Pico plasmático:* 3-5 h.
- *Biotransformação*: é metabolizado no fígado.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: 99%.
- *Meia-vida*: 45-50 h.
- *Eliminação*: urina e, em menor proporção, fezes (5% como droga inalterada).

Ajuste para função hepática e renal. É necessário redução da dose na IH. Não recomendado em pacientes com IR avançada.
Efeitos adversos. Edema, cefaleia, tontura, sonolência, vertigem, prurido, *rash*, anorexia, náuseas, vômitos, dispepsia, constipação, desconforto abdominal, flatulência, diarreia, estomatite, úlcera do TGI, hemorragia do TGI, confusão mental, convulsões, depressão, hipertensão, anemia, hemólise, leucopenia, trombocitopenia, poliúria, IRA, nefrite tubulointersticial, broncoespasmo, hepatite, hiperglicemia, hipoglicemia, aumento das transaminases, icterícia, síndrome de Stevens-Johnson.
Interações. Anticoagulantes e drogas antiplaquetárias em combinação com AINEs podem aumentar o risco de sangramento. O ácido acetilsalicílico diminui a sua concentração. Corticosteroides podem aumentar o risco de ulceração do TGI, não sendo recomendado o uso associado. As concentrações de lítio, metotrexato e ciclosporina podem ser aumentadas. A eficácia de diuréticos tiazídicos e de alça pode estar diminuída. Evitar o consumo de álcool, pois aumenta a irritação gástrica.
Gestação e lactação. Categoria de risco B/D na gestação (3º trimestre). A secreção no leite materno é em pequenas quantidades, compatível com a lactação.

Comentários

- Usar com cautela em pacientes idosos, com função cardíaca comprometida, desidratados, hipertensos, com história de úlcera péptica, com perda de função renal e pacientes recebendo anticoagulantes.

Tenoxicam

Genérico. Tenoxicam.

Apresentações. Cpr revestidos de 20 mg; amp de 20 ou 40 mg.
Nomes comerciais. Infexican®, Reumotec®, Teflan®, Tenotec®, Tenoxen®, Tenoxil®, Tilatil®, Tilonax®, Tiloxican®.
Apresentações. Cpr de 20 mg; amp de 20 ou 40 mg.
Usos. Alívio sintomático de transtornos osteomusculares e articulares, como artrite reumatoide e osteoartrite.
Contraindicações. Hipersensibilidade ao ácido acetilsalicílico ou a outros AINEs.
Posologia. 20 mg, 1x/dia, VO, por 7 dias (máximo de 14 dias); 20 mg, 1x/dia, EV ou IM por 1-2 dias.
Modo de administração. VO, IM ou EV em *bolus*. A administração com os alimentos retarda a absorção, mas não altera a sua extensão.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção*: é fácil a partir do TGI.
- *Pico plasmático:* 2 h, quando administrado com o estômago vazio; 6 h com alimentos.
- *Biotransformação*: é metabolizado no fígado a metabólitos inativos.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: > 98%.
- *Meia-vida*: 2 h.
- *Eliminação*: urina (principalmente).

Ajuste para função hepática e renal. Evitar o uso no paciente com doença renal crônica e nos pacientes com cirrose.
Efeitos adversos. Edema, cefaleia, tontura, sonolência, vertigem, prurido, *rash*, anorexia, náuseas, vômitos, dispepsia, constipação, desconforto abdominal, flatulência, diarreia, estomatite, úlcera do TGI, hemorragia do TGI, confusão mental, convulsões, depressão, hipertensão, anemia, hemólise, leucopenia, trombocitopenia, poliúria, IRA, nefrite tubulointersticial, broncoespasmo, hepatite, hiperglicemia, hipoglicemia, aumento das transaminases, icterícia, síndrome de Stevens-Johnson.
Interações. Anticoagulantes e drogas antiplaquetárias em combinação com AINEs podem aumentar o risco de sangramento. Corticosteroides podem aumentar o risco de ulceração do TGI, não sendo recomendado o uso associado. As concentrações de lítio, metotrexato e ciclosporina podem ser aumentadas. A eficácia de diuréticos tiazídicos e de alça pode ser diminuída. Evitar o consumo de álcool, pois aumenta a irritação gástrica.
Gestação e lactação. Embora não tenham sido observados efeitos teratogênicos nos estudos com animais, não existem dados sobre sua segurança durante a gravidez.

Comentários

- Inibe a síntese renal de prostaglandinas e pode alterar a hemodinâmica renal e o equilíbrio hidreletrolítico. É importante, por isso, controlar a função renal e cardíaca com o uso dessa medicação, principalmente nos pacientes com doença renal crônica ou com insuficiência cardíaca.

Inibidores seletivos da COX-2

O desenvolvimento dos inibidores seletivos da COX-2 foi impulsionado pela necessidade de reduzir os efeitos dos inibidores não seletivos, principalmente no trato gastrintestinal. Esses agentes apresentam uma menor incidência de úlcera péptica e de sangramento digestivo comparado aos AINEs não seletivos (exceto nimesulida).

Apresentam eficácia similar aos AINEs não seletivos, entretanto seu custo é maior. Seu uso está especialmente indicado para pacientes com maior risco de desenvolvimento de úlcera péptica ou em uso de anticoagulantes e/ou corticosteroides.

As evidências atuais indicam que os inibidores seletivos da COX-2 têm importantes efeitos adversos sobre o sistema cardiovascular,

incluindo aumento do risco de IAM, AVE, ICC e hipertensão arterial sistêmica (HAS). Todavia, ainda permanece controverso se o aumento do risco reflete um efeito da classe (todos os AINEs) ou não.

O risco desses eventos é provavelmente maior em indivíduos com história prévia ou sob alto risco para doença cardiovascular. Nesses pacientes, o uso de inibidores da COX-2 deve ficar limitado a não existência de alternativas melhores; nesses casos, utilizá-lo na menor dose efetiva e no menor período possível.

O rofecoxibe foi retirado do mercado em 2004 devido a um aumento do risco desses desfechos. Outros agentes, como o valdecoxibe, o lumiracoxibe e o celecoxibe, também mostraram aumentar o risco de eventos cardiovasculares em alguns estudos, mas não em todos que utilizaram essa medicação. Um grande estudo recente, no entanto, falhou em demonstrar aumento do risco de eventos trombóticos em pacientes que usavam etoricoxibe, quando comparados aos que usavam diclofenaco.

Celecoxibe

Nome comercial. Celebra®.
Apresentações. Cps de 100 e 200 mg.
Usos. Alívio dos sintomas e dos sinais de osteoartrite e artrite reumatoide; alívio da dor aguda, da dismenorreia primária; redução do número de pólipos adenomatosos colorretais em poliposes adenomatosas familiares.
Contraindicações. Hipersensibilidade após o uso de celecoxibe, de ácido acetilsalicílico ou de outros AINEs, incluindo outros inibidores da COX-2.

Posologia

- *Osteoartrite*: 200 mg, 1x/dia, ou 100 mg, 2x/dia.
- *Artrite reumatoide*: 100-200 mg, 2x/dia.
- *Analgesia aguda e dismenorreia primária*: dose inicial de 400 mg, seguida de uma dose de 200 mg, se necessário, no primeiro dia; dose de manutenção, se necessário, 200 mg, 2x/dia.
- *Polipose adenomatosa familiar*: 400 mg, 2x/dia.

Modo de administração. VO. Pode ser administrado com ou sem alimentos, quando utilizadas doses menores; doses maiores devem ser administradas com alimentos para aumentar a absorção.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção*: é fácil a partir do TGI.
- *Pico plasmático:* 3 h.
- *Biotransformação*: é metabolizado no fígado a metabólitos inativos.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: 97%.
- *Meia-vida*: 11 h.
- *Eliminação*: urina, na forma de metabólitos (< 3% na forma de droga inalterada) e fezes.

Ajuste para função hepática e renal. É recomendada a redução da dose em 50% para os pacientes com IH moderada (Child-Pugh B). Não recomendado na IR avançada. O fabricante relata não ser necessário ajuste na IR leve a moderada, mas deve ser usado com cautela.
Efeitos adversos. São comuns (> 1%): insônia, tontura, cefaleia, hipertonia, edema periférico, bronquite, tosse, faringite, rinite, sinusite, infecção das vias aéreas superiores, dor abdominal, diarreia, dispepsia, flatulência, problemas dentários, prurido, *rash*, infecção do trato urinário, aumento das transaminases. Efeitos adversos detectados pós-comercialização e/ou relato de casos: IRA, nefrite intersticial, anemia, agranulocitose, leucopenia, pancitopenia, albuminúria, hematúria, hipertensão, hipoglicemia, hipocalemia, hiponatremia, reações alérgicas, reações anafilactoides, alopecia, alucinação, neuropatia, nefrolitíase, broncoespasmo, me-

ningite asséptica, vasculite, úlcera do TGI, hemorragia gastrintestinal, hepatite, IH, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, angina, IAM, tromboembolismo, pancreatite.

Interações. O fluconazol aumenta os seus níveis. As concentrações de lítio e metotrexato podem ser aumentadas. A eficácia de diuréticos tiazídicos e de alça e de IECAs e ARA II pode estar diminuída. Foram relatados eventos hemorrágicos sérios com o uso concomitante de anticoagulantes orais. Evitar o consumo de álcool, pois aumenta a irritação gástrica.

Gestação e lactação. Categoria de risco C/D na gestação (3º trimestre). A secreção no leite materno é desconhecida, não recomendado na lactação.

Comentários

- Não há necessidade de ajuste para idosos, mas pacientes com menos de 50 kg devem receber a menor dose recomendada.
- Segurança e eficácia não determinada para indivíduos menores de 18 anos.
- Usar com cautela em pacientes com comprometimento da função cardíaca e com outras condições que predisponham ou piorem a retenção hídrica. Utilizar com cuidado em pacientes desidratados e com história de úlcera péptica.

Etoricoxibe

Nome comercial. Arcoxia®.

Apresentações. Cpr de 60 e 90 mg.

Usos. Alívio dos sintomas e dos sinais de osteoartrite, artrite reumatoide e gota aguda; alívio da dor aguda.

Contraindicações. Doença inflamatória intestinal, ICC.

Posologia

- *Osteoartrite*: 60 mg, 1x/dia.
- *Artrite reumatóide*: 90 mg, 1x/dia.
- *Dor aguda, gota*: 120 mg, 1x/dia.

Modo de administração. VO; administrar com alimentos para reduzir os efeitos no TGI.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção*: é fácil a partir do TGI.
- *Pico plasmático:* 60 min.
- *Biotransformação*: é metabolizado no fígado a metabólitos inativos.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: 92%.
- *Meia-vida*: 22 h, após estado de equilíbrio.
- *Eliminação*: urina (70%) e fezes (20%).

Ajuste para função hepática e renal. Na IH leve, usar 60 mg/dia; na moderada, 60 mg em dias alternados; não utilizar na IH grave. Contraindicado na IR se DCE < 30 mL/min.

Efeitos adversos. Cefaleia, fadiga, astenia, insônia, ansiedade, edema, hipertensão, náusea, vômitos, diarreia, dispepsia, úlcera péptica, aumento das transaminases, hepatite, prurido, erupção cutânea, urticária, insuficiência cardíaca, crise hipertensiva, síndrome de Stevens-Johnson.

Interações. A rifampicina diminui as suas concentrações séricas. Usar com cautela na associação com minoxidil ou salbutamol (recomendação do fabricante). A eficácia de diuréticos tiazídicos e de alça, IECAs e ARA II pode estar diminuída. Foram relatados eventos hemorrágicos sérios com o uso concomitante de anticoagulantes orais. Evitar o consumo de álcool, pois aumenta a irritação gástrica.

Gestação e lactação. Não há estudos adequados e bem controlados com mulheres grávidas. Só deve ser usado nos dois primeiros trimestres da gravidez se o benefício potencial justificar o possível risco para o feto. Não usar no terceiro trimestre.

Comentários

- Eficácia e segurança não estabelecidas em indivíduos menores de 16 anos.
- Utilizar com cuidado em pacientes desidratados e com história de úlcera péptica.

Nimesulida

Genérico. Nimesulida.
Apresentações. Cpr de 100 mg; fr para susp oral de 15 mL com 50 mg/mL.
Nomes comerciais. Arflex retard®, Deflogen®, Fasulide®, Flogilid®, Inflalid®, Maxsulid® (associado com betaciclodextrina), Nimalgex®, Nimesilam®, Nimesubal®, Nimesulin®, Nimesulix®, Nimesulon®, Nisalgen®, Nisulid®, Optaflan®, Scaflam®, Scaflogin®, Scalid®.
Apresentações. Cpr de 100 mg; cpr dispersível de 100 mg; supositórios de 50 ou 100 mg; env granulado de 2 g; fr para susp oral de 60 mL com 10 mg/mL; fr-gts de 15 mL com 50 mg/mL; gel 5% com 40g.
Usos. Condições que requerem atividade anti-inflamatória, analgésica ou antipirética, inclusive as relacionadas com o aparelho osteoarticular e respiratório superior. Cefaleia, mialgias, dismenorreia, dor pós-operatória.
Contraindicações. Hipersensibilidade ao ácido acetilsalicílico ou a outros AINEs, úlcera péptica ativa na presença de hemorragias digestivas.

Posologia

Adultos

- 50-100 mg, 2x/dia, podendo alcançar 200 mg, 2x/dia.

Crianças (susp)

- 5 mg/kg/dia, a cada 12 horas.
- 1-3 anos: 2,5 mL, 2x/dia ou 10 gts, 2x/dia (50 mg/dia).
- 4-7 anos: 5 mL, 2x/dia ou 20 gts, 2x/dia (100 mg/dia).
- 8-10 anos: 7,5 mL, 2x/dia ou 30 gts, 2x/dia (150 mg/dia).

Modo de administração. VO; ingerir preferencialmente após as refeições.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção*: é rápida.
- *Pico plasmático:* 1-2 h.
- *Biotransformação*: é metabolizada no fígado.
- *Meia-vida*: 2-5 h.
- *Eliminação*: urina.

Ajuste para função hepática e renal. Contraindicada na IH. Não é necessário ajuste da dose na IR leve a moderada, mas é contraindicada em casos de DCE < 30 mL/min.
Efeitos adversos. Cefaleia, sonolência, tontura, urticária, prurido, aumento das transaminases, icterícia, febre, dispepsia, náusea, vômito, diarreia, púrpura, plaquetopenia, oligúria, urina escura, hematúria, edema, IRA, nefrite tubulointersticial, asma, úlcera do TGI, hemorragia do TGI, reações alérgicas, hepatite aguda fulminante, síndrome de Stevens-Johnson.
Interações. Os medicamentos que podem interagir com nimesulida são metotrexato, lítio, fenitoína, ácido acetilsalicílico, tolbutamina, fenofibrato e probenecida. Evitar o consumo de álcool, pois aumenta a irritação no TGI.
Gestação e lactação. Uso não recomendado.

Comentários

- Em idosos, utilizar as menores doses recomendadas.

Parecoxibe

Nome comercial. Bextra®.
Apresentação. Fr-amp com 40 mg.
Usos. Alívio da dor pós-operatória a curto prazo.

Contraindicações. Hipersensibilidade ao ácido acetilsalicílico ou a outros AINEs.
Posologia. Pode ser utilizado um esquema de 20-40 mg, a cada 6-12 horas.
Modo de administração. EV ou IM lenta.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Biotransformação*: é metabolizado no fígado, sendo formado o seu metabólito ativo valdecoxibe.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: 99%.
- *Meia-vida*: 22 min para o parecoxibe; 8-11 h para valdecoxibe.
- *Eliminação*: urina (na forma de metabólitos).

Ajuste para função hepática e renal. Na IH leve, não é necessário ajuste; na moderada, utilizar a metade das doses recomendadas. Não recomendado na IH avançada (Child-Pugh C). Não é necessário ajuste na IR leve a moderada, mas seu uso não é recomendado na doença renal avançada.
Efeitos adversos. Edema periférico, hipertensão, cefaleia, tontura, dor abdominal, náusea, vômito, diarreia, dispepsia, estomatite, úlcera e hemorragia do TGI, infecções do trato respiratório superior, sintomas de gripe, erupção cutânea, rinite, angina, nefrite intersticial, IRA, hematúria, aumento das transaminases, anemia, hepatite, IH, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, angina, IAM.
Interações. A eficácia de diuréticos tiazídicos e de alça, IECAs e ARA II pode ser diminuída. Foram relatados eventos hemorrágicos sérios com o uso de anticoagulantes orais. Os níveis de lítio, metotrexato e ciclosporina podem ser aumentados. O fabricante recomenda iniciar com as menores doses, se uso concomitante com fluconazol e cetoconazol. Evitar o consumo de álcool, pois aumenta a irritação gástrica.
Gestação e lactação. Categoria de risco C/D na gestação (3º trimestre). A secreção no leite materno é desconhecida, não recomendado na lactação.

Comentários

- Usar com cautela em pacientes com asma, com história de úlcera péptica ou na desidratação.
- Segurança e eficácia não determinadas em indivíduos menores de 18 anos.

OUTROS ANALGÉSICOS E ANTITÉRMICOS

As dores de intensidade leve a moderada e de natureza segmentar são aliviadas com fármacos analgésicos, sendo o paracetamol a primeira escolha. Como alternativa, são usados os AINEs. A dor de origem visceral, exceto a dismenorreia, não costuma responder satisfatoriamente a esses agentes. Em dores moderadas não responsivas, a alternativa é acrescentar um opioide fraco, como a codeína ou o propoxifeno. A cafeína é um analgésico fraco presente em muitas preparações comerciais.

O paracetamol apresenta propriedades analgésicas e antitérmicas, mas pouquíssima atividade anti-inflamatória. Esse fato tem sido atribuído à fraca inibição da COX na presença de altas concentrações de peróxidos, encontradas em sítios de inflamação. É bastante seguro nas doses terapêuticas e pode ser utilizado em crianças, gestantes e idosos. Está menos implicado nos efeitos adversos, como úlcera péptica, em relação aos outros AINEs.

A *cetamina* é um analgésico e anestésico potente utilizado para dor pós-operatória, para sedação em procedimentos e indução de anestesia. Age no sistema nervoso central (SNC), bloqueando os canais NMDA e inibindo, portanto, os efeitos excitatórios do glutamato nas vias talamocorticais e no sistema límbico. É uma droga segura e eficaz.

A febre, em geral, é uma manifestação de uma doença, podendo fazer parte de um mecanismo de defesa orgânico. Resulta de citocinas que aumentam a síntese de PGE2 no centro termorregulador, no hipotálamo.

A abordagem da febre está indicada em temperaturas superiores a 39°C. Como primeira escolha, está indicado, tanto em adultos como em crianças, o paracetamol ou o ácido acetilsalicílico em doses adequadas. A dipirona, embora tradicionalmente utilizada, não foi comparada com outros antitérmicos e, além disso, apresenta a desvantagem da sua propensão de causar agranulocitose irreversível.

Cetamina

Nomes comerciais. Clortamina®, Ketamin S®.
Apresentação. Fr de 10 mL com 50 mg/mL.
Usos. Usada como anestésico para procedimentos cirúrgicos e diagnósticos que não necessitem de relaxamento muscular esquelético. Sedação, analgesia, indução de anestesia.
Contraindicações. Pressão intracraniana aumentada, hipertensão arterial, aneurisma, tireotoxicose, ICC, angina, psicose.
Posologia. Adultos: 3-8 mg/kg, IM, ou 1-4,5 mg/kg, EV. Dose suplementar de 1/3 ou 1/2 da dose inicial, pois pode acumular.
Modo de administração. Não misturar com barbitúricos e diazepam na mesma seringa, pois pode precipitar. EV lenta, 0,5 mg/kg/min. Diluir 1 amp em 500 mL de soro fisiológico 0,9% (SF) ou soro glicosado (SG) 5%, com uma concentração final de até 2 mg/mL.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Início de ação:* 1-2 min após uso EV; 3-8 min após uso IM.
- *Duração de efeito:* 5-15 min para uso EV; 12-25 min com o uso IM.
- *Biotransformação*: é metabolizada no fígado, com a formação de norcetamina, seu metabólito ativo.
- *Meia-vida*: 2,5 h.
- *Eliminação*: predominantemente renal.

Ajuste para função hepática e renal. Sem informações.
Efeitos adversos. Hipertensão, aumento do débito cardíaco, depressão miocárdica paradoxal, taquicardia, disforia, aumento da salivação, aumento da pressão intracraniana, alucinações visuais, pesadelos, tremores, movimentos tônico-clônicos, bradicardia, hipotensão, anorexia, náusea, vômito, diplopia, nistagmo, aumento da pressão intraocular, depressão respiratória, apneia, laringoespasmo.
Interações. Desipramina, paroxetina, sertralina, delavirdina, fluconazol, genfibrozila, cetoconazol, nicardipina, AINEs, pioglitazona e sulfonamidas podem aumentar os níveis de cetamina.
Gestação e lactação. Categoria de risco D na gestação. Sem informação na lactação.

Comentários

- Pode ocorrer tolerância, dependência e abstinência, normalmente com uso prolongado.
- O uso de um anticolinérgico pode diminuir a hipersalivação.
- Os idosos parecem ser menos suscetíveis aos seus efeitos adversos.
- Evitar o uso em pacientes com distúrbios psiquiátricos com sintomas psicóticos.
- Crianças estão mais predispostas à agitação e a pesadelos; a sua vantagem é que está menos relacionada à depressão respiratória.

Dipirona (metamizol)

Genérico. Dipirona sódica.
Apresentações. Solução gts de 10 ou 20 mL com 500 mg/mL; amp de 2 mL com 500 mg/mL; cpr de 500 mg; solução oral de 100 mL com 50 mg/mL.

Farmácia popular. Dipirona.
Apresentação. Fr de 10 mL com 500 mg/mL.
Nomes comerciais. Adegrip® (associado com cafeína e ácido ascórbico), Algirona®, Anador®, Analgesil®, Apiron®, Apracur® (associado com clorfeniramina e ácido ascórbico), Atrovex® (associado com escopolamina), Baralgin®, Benegrip® (associado com cafeína e clorfeniramina), Bromalgina® (associado com codeína e homatropina), Buscoveran® (associado com escopolamina), Cefaliv® (associado com ergotamina e cafeína), Conmel®, Difebril®, Dip-ima®, Dipigina®, Dipigima®, Dipiran®, Dipirona®, Doralex®, Dorfebril®, Dorflex® (associado com orfenadrina e cafeína), Doridina® (associado com cafeína e isometepteno), Dorilan®, Dornal®, Dorona®, Dorostil®, Dorpinon®, DS500®, Findor®, Flexdor® (associado com cafeína e orfenadrina), Lisador® (associado com adifenina e prometazina), Lombor®, Magnopyrol®, Maxiliv®, Migraliv® (associado com diidroergotamina e cafeína), Migranette® (associado com cafeína e isometepteno), Neosaldina® (associado com cafeína e isometepteno), Nofebrin®, Novagreen®, Novalex®, Novalgina®, Pirofebran®, Prodopirona®, Termopirona®.
Apresentações. Solução gts de 10 ou 20 mL com 500 mg/mL; amp de 2 mL com 500 mg/mL; cpr de 500 mg; solução oral de 100 mL com 50 mg/mL; supositório infantil de 300 mg; supositório adulto com 1.000 mg.
Usos. Alívio da dor e da febre.
Contraindicações. Hipersensibilidade ao ácido acetilsalicílico ou a outros AINEs, deficiência de G6PD, porfiria, discrasias sanguíneas.

Posologia

Adultos

- 500-1.000 mg, a cada 6 horas.

Crianças

- Lactentes: 10 mg/kg, a cada 6 horas.
- Pré-escolares: 15 mg/kg, a cada 6 horas.
- Escolares: 25 mg/kg, a cada 6 horas.

Modo de administração. VO. A formulação parenteral pode ser administrada via IM, EV ou SC.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Biotransformação*: é metabolizada no suco gástrico ao seu metabólito ativo; após absorção, é metabolizada no fígado.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: baixas taxas.
- *Meia-vida*: 2 h.
- *Eliminação*: urina (na forma de metabólitos).

Ajuste para função hepática e renal. Informação não disponível.
Efeitos adversos. Náusea, vômito, dor abdominal, diarreia, *rash*, urina de coloração avermelhada, broncoespasmo, reações anafiláticas, neutropenia, anemia, agranulocitose, depressão medular, trombocitopenia, proteinúria, síndrome nefrótica, IRA, hemorragia do TGI, síndrome de Stevens-Johnson.
Interações. O uso com clorpromazina aumenta o risco de hipotermia grave, evitar o uso conjunto. Reduz os efeitos dos anticoagulantes orais. Aumenta os efeitos do álcool, portanto não ingerir bebidas alcoólicas. Diminui os efeitos dos barbitúricos e os níveis de ciclosporina. Aumenta a nefrotoxicidade de outras drogas.
Gestação e lactação. Uso contraindicado. É secretado no leite materno.

Comentários

- Uso não recomendado para crianças com menos de 3 meses ou com menos de 5 kg pelo risco de disfunção renal.

Paracetamol (acetaminofeno)

Genérico. Paracetamol.
Apresentações. Cpr de 500 e 750 mg; fr para solução oral gts de 15 mL com 100 ou 200 mg/mL; solução oral de 60 mL com 32 mg/mL; sachês pó de 500 mg para chás com sabor.
Farmácia popular. Paracetamol.
Apresentações. Cpr de 500 mg; fr de 10 ou 15 mL solução oral com 100 mg/mL; fr de 10 ou 15 mL solução oral com 200 mg/mL.
Nomes comerciais. Acetamil®, Acetilol®, Acetofen®, Algi dorserol® (associado com cafeína e carisoprodol), Algi reumatril® (associado com ibuprofeno), Algi tanderil® (associado com cafeína, diclofenaco e carisoprodol), Anagripe® (associado com ácido ascórbico e fenilefrina), Analgisen®, Anatyl®, Beserol® (associado com cafeína, diclofenaco e carisoprodol), Cefabrina®, Cefadrin® (associado com cafeína), Cefalium® (associado com cafeína, ergotamina, metoclopramida), Cetafrin®, Cibalena A® (associado com ácido acetilsalicílico e cafeína), Codex® (associado com codeína), Cyfenol®, Descon® (associado com clorfeniramina e fenilefrina), Dorfen®, Dorfenol®, Dorico®, Fervex®, Gripotermon®, Mioflex® (associado com carisoprodol e fenilbutazona), Naldecon dia® (associado com fenilefrina), Naldecon bebê® (associado com carbinoxamina), Naldecon noite® (associado com fenilefrina e carbinoxamina), Pacemol®, Paracen®, Paracetrex®, Paratermol®, Piramin®, Resfenol® (associado com fenilefrina e clorfeniramina), Resprin®, Sonridor®, Termo-ped®, Termol®, Tilekin®, Trifen®, Tylacetamol®, Tylaflex®, Tylagin®, Tylephen®, Tylenol®, Tylenol Sinus® (associado com pseudoefedrina), Tylex® (associado com codeína), Tylidol®, Unigrip®, Ultracet® (associado com tramadol), Vick Pyrena®.
Apresentações. Cpr de 500 e 750 mg; fr gts de 15 mL com 100 e 200 mg/mL; solução oral de 60 mL com 32 mg/mL; sachês pó de 500 mg para chás com sabor; cpr infantil de 160 mg; cpr efervescente de 500 mg; cpr revestidos de 650 mg.
Usos. Alívio da dor e da febre.
Contraindicações. Hepatopatias.

Posologia

Adultos

- A dose habitual é de 0,5-1 g, a cada 4-6 horas (máximo de 4 g/dia).

Crianças

- A dose habitual é de 10-15 mg/kg, a cada 4-6 horas.
- < 3 meses: 40 mg.
- 4-11 meses: 80 mg.
- 1-2 anos: 120 mg.
- 2-3 anos: 160 mg.
- 4-5 anos: 240 mg.
- 6-8 anos: 320 mg.
- 9-10 anos: 400 mg.
- 11 anos: 480 mg.
- > 11 anos: 500 mg.
- Solução com 200 mg/mL → 10 mg/gota.
- Solução com 100 mg/mL → 5 mg/gota.

Modo de administração. VO. A taxa de absorção pode ser reduzida se o fármaco for administrado com alimentos.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção*: é fácil.
- *Início de efeito:* < 60 min.
- *Duração de efeito:* 4-6 h.
- *Biotransformação*: é metabolizado no fígado.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: taxa variável (8-43%), aumentando de acordo com a concentração sérica.
- *Meia-vida*: 2-3 h.
- *Eliminação*: urina (2-5% na forma de droga inalterada).

Ajuste para função hepática e renal. Evitar o uso crônico na IH. Na IR, administrar a cada 6 horas se DCE entre 10-50 mL/min; e a cada 8 horas se DCE < 10 mL/min. É moderadamente dialisável (20-50%).

Efeitos adversos. Tontura, cansaço, sedação, *rash*, náusea, vômito, dor de garganta, febre, reações anafiláticas, hepatotoxicidade, anemia, discrasias sanguíneas, nefrotoxicidade com o uso crônico em altas doses.

Interações. Barbitúricos, carbamazepina, fenitoína e rifampicina podem aumentar o risco de hepatotoxicidade e diminuir os efeitos analgésicos do paracetamol. O abuso crônico de álcool aumenta o risco de hepatotoxicidade. Os efeitos da varfarina podem ser aumentados. A absorção oral é diminuída com a administração concomitante de colestiramina e metoclopramida. Os níveis de cloranfenicol são elevados em 5 vezes.

Gestação e lactação. Categoria de risco B na gestação. É secretado no leite materno, mas é compatível com a lactação.

Comentários

- É o analgésico de escolha.
- Doses baixas são geralmente bem toleradas na IH. Toxicidade hepática grave pode ocorrer em *overdoses* agudas.

REFERÊNCIAS

Antman ME, Bennett JS, Daugherty A, Furberg C, Roberts H, Taubert KA. American Heart Association. Use of nonsteroidal antiinflammatory drugs: an update for clinicians: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2007;115(12);1634-42.

Bennett JS, Daugherty A, Herrington D, Greenland P, Roberts H, Taubert KA. The use of nonsteroidal anti-inflamatory drugs (NSAIDs). A science advisory from the American Heart Association. Circulation. 2005;111(13):1713-6.

Brunton LL, Lazo JS, Parker KL. Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 11th ed. New York: McGraw-Hill; 2006.

Cairns JA. The coxibs and traditional nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a current perspective on cardiovascular risk. Geriatrics. 2007;62(3):16-21.

Cromhout A. Ketamine: its use in the emergency department. Emergency Med. 2003;15(2):155-9.

Feldman M, McMahom A. Do cyclooxigenase-2 inhibitors provide benefits similar to those of traditional nonsteroidal anti-inflamatory drugs, with less gastrointestinal toxicity? Ann Intern Med. 2000;132(2):134-43.

Fuchs, FD, Wannmacher L, Ferreira MB. Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004.

Gooch K, Culleton BF, Manns BJ, Zhang J, Alfonso H, Tonelli M, et al. NSAID use and progression of chronic kidney disease. Am J Med. 2007;120(3):280-7.

Hawkey CJ. COX-1 and COX-2 inhibitors. Best Pract Res Clin Gastroenerol. 2001;15(5):801-20.

Lacy CF, Armstrong LL, Goldman MP, Lance LL. Drug information handbook international. 17th ed. Ohio: Lexi-Comp.; 2008-2009.

Laine L. Approaches to nonsteroidal anti-inflamatory drug use in the high-risk patient. Gastroenterology. 2001;120(3):549-606.

Rainsford KD. Relationship of nimesulide safety to its pharmacokinetics: assessment of adverse reactions. Reumathology. 1999;38(1):4-10.

Sweetman SC. Martindale guía completa de consulta fármaco-terapéutica. 2. ed. Barcelona: Pharma; 2006.

54

FÁRMACOS UTILIZADOS EM DOENÇAS REUMATOLÓGICAS

Rafael Mendonça da Silva Chakr
Ricardo Machado Xavier

Aqui serão apresentados diversos fármacos utilizados nas doenças reumatológicas que não se enquadram nas classes discutidas em outros capítulos, como anti-inflamatórios não esteroidais e corticosteroides sistêmicos. Para informação desses grupos farmacológicos, consultar os capítulos específicos.

Alopurinol

Classicamente utilizado no tratamento de manutenção da gota, o alopurinol é amplamente difundido na prática médica. Foi inicialmente sintetizado como um candidato à agente antineoplásico. Atua diminuindo a síntese de ácido úrico, embora a baixa excreção renal de urato, e não a alta produção, se constitua no principal mecanismo patogênico da hiperuricemia e da gota. Mesmo assim, a terapia com alopurinol permanece efetiva.

Em geral, o alopurinol é bem tolerado pela maioria dos pacientes; os efeitos adversos mais comuns são as reações de hipersensibilidade que podem ocorrer após meses ou anos de uso da medicação.

O alopurinol é um inibidor da xantina-oxidase, enzima que catalisa a oxidação da hipoxantina em xantina e da xantina em ácido úrico, diminuindo a concentração sérica e urinária de ácido úrico.

Genérico. Alopurinol.
Apresentação. Cpr de 100 e 300 mg.
Farmácia popular. Alopurinol.
Apresentação. Cpr de 100 mg.
Nomes comerciais. Labopurinol®, Lopurax®, Zyloric®.
Apresentações. Cpr de 100 ou 300 mg.
Usos. Prevenção de crises de gota e nefropatia por ácido úrico; tratamento da hiperuricemia secundária que pode ocorrer durante o tratamento de tumores e doenças mieloproliferativas; prevenção da recorrência de cálculos de oxalato de cálcio.
Contraindicação. Hipersensibilidade aos componentes da fórmula.
Posologia. Iniciar com 100 mg/dia. Se os níveis de urato forem insatisfatórios, a dose pode ser aumentada. A dose habitual para gota moderada é de 200-300 mg/dia; na doença avançada, pode ser necessário 600-800 mg/dia. A dose habitual para a prevenção da recorrência de cálculos de oxalato de cálcio é de 200-300 mg/dia. Na hiperuricemia secundária à quimioterapia, 600-800 mg/dia, durante 2-3 dias, iniciando 1-2 dias antes da quimioterapia.
Modo de administração. VO. Ingerir os comprimidos após as refeições e com

líquido. Doses maiores de 300 mg/dia devem ser divididas em 2-3 tomadas diárias.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção:* é rápida a partir do trato gastrintestinal (TGI).
- *Início de ação:* 1-2 semanas.
- *Pico plasmático:* 30-120 min.
- *Biodisponibilidade:* 67-90%.
- *Biotransformação:* metabolismo hepático, formando o metabólito ativo oxipurinol.
- *Ligação a proteínas plasmáticas:* < 1%.
- *Meia-vida:* 1-3 h se função renal normal para o alopurinol; 18-30 h para o oxipurinol.
- *Eliminação:* urina (76% como oxipurinol e 12% como droga inalterada).

Ajuste para função hepática e renal. O fabricante recomenda a redução da dose nos pacientes com insuficiência hepática (IH). Na insuficiência renal (IR) grave (DCE < 20 mL/min), utilizar doses menores de 100 mg/dia ou utilizar 100 mg em dias alternados. Na IR moderada (40-60 mL/min), utilizar 150-200 mg/dia.

Efeitos adversos. Os mais comuns são *rash*, náusea, vômito e perda da função renal. Menos comumente foram relatados agranulocitose, anemia aplásica, broncoespasmo, angioedema, catarata, febre, linfadenopatia, artralgia, eosinofilia, disfunção hepática, vasculite, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica e neuropatia periférica.

Interações. O alopurinol pode aumentar os efeitos de azatioprina, clorpropamida, teofilina e anticoagulantes orais. Há um maior risco de supressão medular com outros agentes com esse potencial (ciclofosfamida). A acidificação da urina pode aumentar o risco de formação de cálculos renais. Os níveis de ciclosporina podem aumentar com o uso de alopurinol.

Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação. É secretado no leite materno, usar com cautela.

Comentários

- Ajustar a dose de acordo com as concentrações séricas de urato/ácido úrico.
- Na quimioterapia, assegurar hidratação adequada e alcalinização da urina, a fim de aumentar a solubilidade do ácido úrico na urina.
- Descontinuar a droga se ocorrer alterações de pele (p. ex., *rash*); o risco dessas alterações é aumentado em pacientes recebendo ampicilina ou amoxicilina. O risco de hipersensibilidade pode aumentar com o uso de diuréticos tiazídicos e inibidores da enzima conversora da angiotensina I.

Benzobromarona

A benzobromarona é o medicamento de escolha para aqueles com hiperuricemia que não podem utilizar o alopurinol, com os que apresentam reações de hipersensibilidade. Esse fármaco tem papel de destaque no manejo crônico dos pacientes portadores de gota.

A benzobromarona é um potente fármaco uricosúrico (ou seja, excretor renal de ácido úrico). Age por meio da inibição do trocador ânion-urato no túbulo proximal.

Nome comercial. Narcaricina®.

Apresentação. Cpr de 100 mg.

Usos. Hiperuricemia primária ou secundária; profilaxia a longo prazo da gota.

Contraindicação. IR com DCE < 20 mL/min.

Posologia. 100 mg, 1x/dia. Se um efeito mais rápido for desejado, pode-se administrar 200 mg/dia nos primeiros dias. Alguns pacientes terão seus níveis de ácido úrico normalizados com 50 mg/dia.

Modo de administração. VO. Administrar os comprimidos pela manhã, após o café da manhã.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção:* é parcial a partir do TGI.
- *Pico plasmático:* 2-4 h.
- *Biotransformação:* metabolismo hepático.
- *Ligação a proteínas plasmáticas:* considerável.
- *Eliminação:* fezes, e em menor quantidade, na urina.

Ajuste para função hepática e renal. Sem informação na IH. Uso contraindicado na IR moderada a grave (DCE < 20 mL/min).
Efeito adverso. Diarreia.
Interações. Os efeitos dos anticoagulantes orais são potencializados. Os salicilatos reduzem os efeitos desse fármaco.
Gestação e lactação. Evitar o uso na gestação e na amamentação.

Comentários

- Nos pacientes com litíase, devem ser garantidas a hidratação e a alcalinização adequadas da urina.
- Nos primeiros dias de uso, pode ocorrer precipitação da crise de gota; utilizar, nesse caso, colchicina ou um anti-inflamatório não esteroidal (AINE) associado no início do tratamento.

Colchicina

A colchicina é a droga mais eficaz na crise de gota aguda e deve ser utilizada numa dose máxima que controle o sintoma de dor ou que cause um efeito adverso, dentre os mais experimentados, vômitos e diarréia. Também é fundamental na profilaxia, podendo ser prescrita em associação ao alopurinol, especialmente nas situações de maior risco de surgimento da crise. Devido aos seus efeitos adversos potencialmente graves, merece atenção especial por quem prescreve.

> A colchicina age por meio da inibição da motilidade leucocitária e da fagocitose nas articulações e da diminuição da produção de ácido lático, reduzindo, com isso, a resposta inflamatória nesses locais.

Nomes comerciais. Colchin®, Colchis®, Colchimil®, Colcitrat®, Colzuric®.
Apresentações. Cpr de 0,5 ou 1 mg.
Usos. Crise aguda de gota e prevenção da recorrência dessas crises.
Contraindicações. IR, IH ou insuficiência cardíaca graves; discrasias sanguíneas; gestação.

Posologia

- Prevenção das crises de gota: 0,5 mg, 1-3x/dia.
- Crise aguda: dose inicial de 0,5-1,5 mg e, então, 0,5 mg, a cada 1-2 horas, até o alívio dos sintomas (dose máxima de 10 mg).

Modo de administração. VO. Administrar os comprimidos com água.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção:* é adequada a partir do TGI.
- *Pico plasmático:* 0,5-2 h.
- *Início de ação:* 12 h.
- *Biotransformação:* metabolismo hepático.
- *Ligação a proteínas plasmáticas:* 10-31%.
- *Meia-vida:* 12-20 h; na doença renal terminal, é de 45 min.
- *Eliminação:* fezes e urina (10-20%).

Ajuste para função hepática e renal. Evitar o uso na IH.
Na profilaxia das crises e na presença de perda de função renal:

- DCE 35-49 mL/min: 0,5 mg, 1x/dia.
- DCE 10-34 mL/min: 0,5 mg, 1x/dia, a cada 2-3 dias.
- DCE < 10 mL/min: evitar o uso crônico.
- No tratamento das crises, evitar o uso em pacientes com DCE < 10 mL/min; mas, se for inevitável, utilizar 25% da dose recomendada. Dose suplementar após diálise peritoneal não é necessária.

Efeitos adversos. Os mais comuns incluem náusea, vômito, diarreia, dor abdominal (se eles ocorrerem, a dose deve ser reduzida ou o tratamento interrompido). Menos comuns são alopecia, anorexia, agranulocitose, anemia aplásica, *rash*, hepatotoxicidade.

Interações. O uso com ciclosporina pode aumentar a toxicidade da colchicina. Antifúngicos azólicos, diclofenaco, doxiciclina, isoniazida, nefazodona, nicardipina, propofol, inibidores de protease, quinidina e verapamil podem reduzir os seus níveis séricos. Antibióticos macrolídeos e telitromicina podem inibir o metabolismo da colchicina, levando a um aumento da sua toxicidade. Verapamil pode aumentar especialmente a sua nefrotoxicidade. A absorção de vitamina B_{12} pode estar prejudicada pela colchicina. Evitar o consumo de álcool.

Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação. Ocorre secreção no leite materno, mas é compatível com a amamentação.

Comentários

- Usar com cautela em pacientes debilitados e idosos.
- Hemogramas regulares devem ser solicitados no uso crônico.
- Suplementar vitamina B_{12} se necessário.

Condroitina + glicosamina

Atualmente, o uso destes suplementos nutricionais na osteoartrose ainda carece de evidências mais fortes. Estudos demonstram algum benefício clínico em determinados grupos de pacientes, como aqueles com osteoartrose grave de joelhos, mas ainda não existe recomendação formal sobre quem deve usar e por quanto tempo. A decisão de uso deve ser individualizada e tomada em conjunto entre médico e paciente.

> A glicosamina é um aminossacarídeo que age preferencialmente como substrato para a síntese de cadeias de glicosaminoglicano e, consequentemente, para a produção de proteoglicanos para a cartilagem articular.

Nomes comerciais. Artrolive®, Condroflex®.

Apresentações. Cps de 400 mg de condroitina + 500 mg de glicosamina; sachês de 1 g de condroitina + 1,5 g de glicosamina.

Usos. Osteoartrite.

Contraindicações. Hipersensibilidade ao marisco; gestação e lactação.

Posologia. 1 cps, 3x/dia.

Modo de administração. VO. Administrar por pelo menos três semanas. Não há descrição de interações com outros suplementos nutricionais.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção:* é adequada a partir do TGI (90%).
- *Pico plasmático:* 8 h.
- *Biodisponibilidade:* 26%. Sofre metabolismo de primeira passagem.
- *Biotransformação:* metabolismo hepático, formando metabólitos ativos.
- *Ligação a proteínas plasmáticas:* 100%.
- *Meia-vida:* 70 h.
- *Eliminação:* fecal em até 72 horas (11%) e urinária em 120 horas (21%).

Ajuste para função hepática e renal. Usar com cautela na IH e na IR.

Efeitos adversos. Epigastralgia, náusea, vômito, diarreia, cefaleia.
Interações. Não foram documentadas interações significativas.
Gestação e lactação. Uso contraindicado na gestação e na amamentação.

Comentários

- Usar com cautela em pacientes recebendo AINEs, pois os efeitos adversos gastrintestinais podem ser potencializados.

Hidroxicloroquina

Imunossupressor fraco e muito importante no tratamento de manutenção do lúpus eritematoso sistêmico (LES), a hidroxicloroquina tem sido cada vez mais estudada, especialmente pela sua gama de efeitos em diferentes células. Especula-se sobre um possível efeito cardioprotetor, pela sua ação hipolipemiante e antiagregante plaquetária, o que seria muito útil nas doenças inflamatórias crônicas, mas ainda são necessários mais estudos para qualquer recomendação nesse sentido.

> A hidroxicloroquina age por meio das reações antígeno-anticorpo complemento-dependentes. A quimiotaxia dos leucócitos também está prejudicada.

A hidroxicloroquina apresenta um importante efeito adverso, que é a retinopatia tóxica. Ela aparece, em geral, após seis anos de uso da medicação e desaparece com a descontinuação do medicamento. Todos os pacientes que utilizam esse fármaco devem fazer acompanhamento com oftalmologista.
Nomes comerciais. Plaquinol®, Reuquinol®.
Apresentações. Cpr revestidos de 400 mg.
Usos. Artrite reumatoide, LES, supressão e tratamento das crises de malária aguda.
Contraindicações. Maculopatias ou retinopatias preexistentes.

Posologia

- *Artrite reumatoide e LES:* no início do tratamento, 400-600 mg/dia, em doses divididas; a dose de manutenção é de 200-400 mg/dia.
- *Ataque agudo de malária:* 600 mg (dose inicial), seguidos de 300 mg, em 6, 24 e 48 horas.
- *Profilaxia da malária:* 300 mg, 1x/semana, no mesmo dia da semana, iniciando 2 semanas após a exposição e mantendo até 4 semanas após o abandono da área endêmica.

Modo de administração. VO. Ingerir os comprimidos com alimentos ou com leite.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção:* é completa a partir do TGI.
- *Biotransformação:* metabolismo hepático.
- *Ligação a proteínas plasmáticas:* 55%.
- *Meia-vida:* 32-50 dias.
- *Eliminação:* urina (metabólitos e droga inalterada). Pode ser aumentada com a acidificação da urina.

Ajuste para função hepática e renal. Usar com cautela na IH, podendo ser necessário ajuste de dose. Sem informação na IR.
Efeitos adversos. Opacificação da córnea, retinopatia, ceratopatia, visão borrada, agranulocitose, anemia aplásica, neutropenia, trombocitopenia, alterações emocionais, psicose, neuromiopatia, ototoxicidade, convulsão, miocardiopatia, diarreia, anorexia, náusea, vômito, epigastralgia, cólicas, cefaleia, prurido, alopecia, descoloração do cabelo e da pele, hiperpigmentação, coloração azulada reversível no palato e nas unhas, tontura, nervosismo, *rash*, disfunção hepática.
Interações. A cimetidina aumenta os seus níveis. Os níveis de digoxina e penicilina

podem ser aumentados. Os antiácidos podem reduzir a sua absorção, sendo, portanto, recomendado um intervalo de 4 horas entre a administração de hidroxicloroquina e esses fármacos.

Gestação e lactação. Categoria de risco indefinida na gestação. É secretada no leite materno, mas é compatível com a amamentação.

Comentários

- O início de ação nas doenças reumatológicas pode requerer várias semanas.
- Pode precipitar anemia hemolítica em pacientes com deficiência da enzima G6PD ou naqueles que tenham crises de psoríase; usar com cautela nessas condições.
- É recomendado exame oftalmológico a cada seis meses.

Leflunomida

Muito importante no tratamento das artrites crônicas, como a artrite reumatoide, a leflunomida tem sido utilizada na falha de outras drogas modificadoras de doença, como o metotrexato. Deve-se enfatizar, a todo o instante durante o tratamento, o seu potencial teratogênico tanto em homens quanto em mulheres, além do controle laboratorial recomendado.

A ação terapêutica da leflunomida deve-se à inibição da síntese de pirimidina, por meio do antagonismo ao diidrooratato desidrogenase. Essa via é importante para a expansão clonal dos linfócitos T em resposta aos fatores de crescimento e citocinas, que, estando inibida, resulta em efeitos antiproliferativos e anti-inflamatórios.

Nome comercial. Arava®.

Apresentações. Cpr revestidos de 10, 20 ou 100 mg.

Usos. Artrite reumatoide ativa (ameniza os sintomas e retardada o dano estrutural).

Contraindicações. Gestação e amamentação.

Posologia

- Dose de ataque: 100 mg, 1x/dia, por 3 dias consecutivos.
- Dose de manutenção: 20 mg, 1x/dia.

Modo de administração. VO. Os comprimidos podem ser ingeridos com ou sem alimentos.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção:* é adequada a partir do TGI.
- *Pico de efeito:* 6-12 h.
- *Biodisponibilidade:* 80%.
- *Biotransformação:* metabolismo hepático, formando metabólitos inativos. A biotransformação hepática também gera o metabólito A77 1726 (MI), que é responsável por quase todas as suas atividades farmacológicas.
- *Ligação a proteínas plasmáticas:* 99%.
- *Meia-vida:* 14-15 dias. Sofre circulação êntero-hepática, que pode ser responsável, em parte, pela sua longa meia-vida.
- *Eliminação:* fezes (48%) e urina (43%).

Ajuste para função hepática e renal. Não há experiência com o uso de leflunomida em pacientes com IR ou IH, portanto o fármaco deve ser utilizado com cautela e deve-se considerar o ajuste da dose nessas situações. Se ocorrer elevação dos níveis de transaminases entre 2-3 vezes, reduzir a dose para 10 mg/dia. Se for maior que 3 vezes o valor de referência, descontinuar a droga e iniciar colestiramina 8 g, VO, 3x/dia, 1-3 dias.

Efeitos adversos. Os efeitos mais comuns são edema periférico, hipertensão, fadiga, pirose, tontura, cefaleia, prurido, *rash*, alopecia, diarreia, constipação, náusea, dor abdominal, infecções respiratórias e urinárias, anemia, artralgia, cãibras, tos-

se, dispneia, faringite e bronquite. Menos comumente, podem ocorrer: dor torácica, palpitação, insônia, hipoestesia, depressão, hipotireoidismo, hipocalemia, hipomagnesemia, anorexia, vômitos, boca seca, disúria, mielotoxicidade e icterícia.

Interações. A leflunomida pode aumentar o risco de hepatotoxicidade quando combinada com drogas que podem causar lesão hepática. O uso com metotrexato pode aumentar o risco de hepatotoxicidade e mielotoxicidade. Os efeitos da varfarina podem estar aumentados. Colestiramina e carvão ativado podem interferir na circulação êntero-hepática, removendo a droga desse ciclo.

Gestação e lactação. Categoria de risco X na gestação. A secreção no leite materno é desconhecida, sendo contraindicada na amamentação.

Comentários

- Devido à sua longa meia-vida, os efeitos adversos podem persistir por dias após a suspensão da droga.
- Monitorar os níveis de transaminases, realizar hemograma completo antes do início do tratamento e em intervalos mensais durante os seis primeiros meses e, posteriormente, em intervalos de 6-8 semanas; se ocorrer aumento maior do que três vezes o limite superior, suspender a medicação.
- Seu uso é desaconselhado em pacientes com imunodeficiência grave e infecções graves. Há risco de reativação da tuberculose.
- Garantir anticoncepção segura em mulheres com possibilidade de engravidar.
- Em casos em que seja necessário eliminar rapidamente a droga, carvão ativado e colestiramina devem ser administrados.

REFERÊNCIAS

Brunton LL, Lazo JS, Parker KL. Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 11th ed. New York: McGraw-Hill; 2006.

Cannon GW, Kremer JM. Leflunomide. Rheum Dis Clin North Am. 2004;30(2):295-309.

Harris E, Budd R, Firestein G, Firestein GS, Sargent JS, Sledge CB, ed. Kelley's textbook of rheumatology. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005.

Hochberg MC, Silman AJ, Smolen ME et al. Rheumatology. Forth edition. Mosby, 2008.

Lacy CF, Armstrong LL, Goldman MP, Lance LL. Drug information handbook international. 17th ed. Ohio: Lexi-Comp.; 2008-2009.

Reginster JY, Bruyere O, Neuprez A. Current role of glucosamine in the treatment of osteoarthritis. Rheumatology (Oxford). 2007;46(5):731-5.

55 IMUNOSSUPRESSORES

Rosangela Munhoz Montenegro
Gianna Mastroianni Kirsztajn

A imunossupressão tem sido primordial no tratamento de doenças autoimunes e/ou inflamatórias e na manutenção de aloenxertos. Trata-se de uma medida tomada para reduzir a resposta imune e, com isso, controlar a rejeição do enxerto e as manifestações autoimunes e inflamatórias de diversas doenças.

Algumas medicações já estão bem definidas, como o uso de metotrexato para artrite reumatoide ou psoríase, e corticosteroides, ciclofosfamida, azatioprina e ciclosporina para o tratamento de glomerulopatias primárias.

O uso de imunossupressores possui efeitos secundários e riscos, devido ao fato de não atuarem de forma seletiva, podendo levar ao aumento de infecções e neoplasias. Além disso, a utilização de determinados medicamentos imunossupressores associa-se ao desenvolvimento de hipertensão arterial, hiperglicemia, hepatopatia e nefropatia. Outro fator relevante a ser levado em conta consiste no conhecimento da interação dos imunossupressores com outros medicamentos, o que pode alterar sua ação.

No século XX, quando o transplante tornou-se a forma de tratamento para a substituição de órgãos insuficientes, pouco se sabia sobre o papel da imunidade humoral e celular do organismo na rejeição dos aloenxertos. Inicialmente, foi usada a 6-mercaptopurina e seus derivados (como, p. ex., a azatioprina) como terapêutica imunossupressora. Na década de 1960, Thomas Starzl associou os corticoides e a azatioprina e obteve bons resultados na sobrevida do enxerto. Devido ao avanço da terapia imunossupressora, principalmente depois da introdução da ciclosporina na década de 1980, os pacientes transplantados de órgãos sólidos experimentaram uma diminuição da taxa de rejeição aguda e uma maior sobrevida do enxerto a longo prazo.

Pode-se dizer que quatro classes de medicamentos imunossupressores são usadas na prática clínica:

- anticorpos
- macrolídeos
- corticosteroides
- agentes citostáticos

ANTICORPOS ESPECÍFICOS

O soro antilinfocítico policlonal de alta atividade foi usado inicialmente por Starzl, em 1966. O primeiro anticorpo monoclonal murino capaz de reagir com moléculas específicas que formam o complexo CD3, exclusivo de linfóci-

tos circulantes, foi o OKT3 (muromonabe). O avanço biotecnológico propiciou a fabricação de anticorpos monoclonais antígeno-específicos.

O uso terapêutico de anticorpos monoclonais centra-se em erradicar certas infecções e destruir células, incluindo as tumorais. Encontra-se estabelecida sua utilização em enfermidades como artrite reumatoide, esclerose múltipla, psoríase, infecções, vários tipos de neoplasias, incluindo linfoma não Hodgkin e outros cânceres, como colorretal, de cabeça e pescoço, mama e, sobretudo, em transplantes.

Algumas imunodeficiências, como a agamaglobulinemia ligada ao cromossomo X e a hipogamaglobulinemia, consistem da falta parcial ou completa de anticorpos. Essas doenças são tratadas por meio de imunidade passiva, adquirida pela infusão de anticorpos pré-fabricados, em forma de soro humano ou animal, como imunoglobulina ou anticorpos monoclonais.

Adalimumabe

Anticorpo monoclonal recombinante da imunoglobulina humana IgG1, que atua ligando-se ao receptor TNF-alfa, diminuindo o processo inflamatório mediado por essa citocina.

Nome comercial. Humira®.

Apresentação. Seringas pré-preparadas com 40 mg de 0,8 mL.

Usos. Artrite reumatoide com danos estruturais progressivos e refratários a outros tratamentos, artrite psoriática ativa (moderada a grave), psoríase em placa, espondilite anquilosante, doença de Crohn que não responde ao tratamento convencional.

Contraindicação. Hipersensibilidade aos componentes da fórmula.

Posologia

- *Artrite reumatoide*: 40 mg a cada 2 semanas.
- *Espondilite anquilosante, artrite psoriática*: 40 mg/semana.
- *Doença de Crohn*: inicialmente, 160 mg, divididos em 4 doses, em 1 ou 2 dias; depois, 80 mg a cada 2 semanas; manutenção, 40 mg a cada 2 semanas.

Modo de administração. SC. Fazer rotação dos locais de aplicação; preferir o abdome e a face anterior da coxa.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Excreção:* diminuída em indivíduos com mais de 40 anos.
- *Volume de distribuição:* 4-7 L.
- *Concentração no líquido sinovial:* 31-96% do sérico.
- *Pico plasmático:* 131±56 h.
- *Biodisponibilidade absoluta:* 64%.
- *Meia-vida de eliminação:* 10-20 dias.

Ajuste para função hepática e renal. Não é necessário ajuste nessas condições.

Efeitos adversos. Cefaleia, *rash*, reações no local de injeção, infecções de vias aéreas superiores, sinusite, sintomas gripais, hipertensão arterial, hipercolesterolemia, náusea, dor abdominal, infecção do trato urinário, aumento da fosfatase alcalina, hematúria, arritmia, confusão, febre, celulite, pancitopenia.

Interações. Por falta de estudos sobre o uso concomitante com vacinas compostas de microrganismos vivos, recomenda-se não administrar esse tipo de vacina durante a terapia com adalimumabe. O uso de abatacepte ou anakinra pode aumentar o risco de infecção. O uso concomitante com abciximabe parece aumentar reações alérgicas, pode também causar trombocitopenia ou diminuição do seu efeito terapêutico.

Gestação e lactação. Categoria de risco B na gestação. A secreção no leite materno é desconhecida; não recomendada na lactação.

Comentários

- Usar com cautela em pacientes com infecções crônicas ou de repetição ou que tenham predisposição a infecções. Há relatos de reativação de tuberculose (disseminada ou extrapulmonar) com o uso de adalimumabe. Os pacientes devem ser avaliados para tuberculose latente com teste tuberculínico antes do início da terapia, e, se ela estiver presente, deve ser tratada. As defesas contra neoplasias malignas e infecções oportunistas também podem ser prejudicadas com a terapia com adalimumabe.
- Tem sido relatada piora da função ventricular; por isso, deve-se usar com cautela em pacientes com disfunção ventricular esquerda.

Anticorpos policionais

Os anticorpos policlonais imunossuprimem por atuação nos antígenos de superfície da célula T. Os anticorpos atuam principalmente nas moléculas CD2, CD3, CD4, CD8, CD11a, CD18, CD25, CD28, CD40, CD54 e TCR.

Nomes comerciais e apresentações. ATGAM® (fr de 5 mL com 100 mg/mL), Lymphoglobuline® (fr com 100 mg em 5 mL), Thymoglobuline® (fr-amp com 25 mg), ATG- Fresenius® (amp com 50 mg/mL em 5 mL).

Usos. Indução de transplante de órgãos sólidos, tratamento da rejeição aguda, tratamento da síndrome enxerto *versus* hospedeiro; anemia aplásica moderada a grave sem perspectiva de transplante.

Contraindicações. Hipersensibilidade à globulina antitimocítica, a proteínas de coelho ou a outro componente; doença viral aguda.

Posologia

- *Transplante renal*: Indução: 1-2 mg/kg/dia, 1x/dia, por 4-5 dias, iniciado no dia do transplante. Na rejeição aguda: 1,5 mg/kg/dia, 1x/dia, por 7-14 dias.
- *Transplante cardíaco/pulmonar*: Indução: 1-2 mg/kg/dia, 1x/dia, por 5 dias, dependendo da contagem de plaquetas inicial. Rejeição: 2 mg/kg/dia, 1x/dia, por 5 dias.
- *Transplante hepático/intestinal ou múltiplo*: Pré-transplante: 2 mg/kg; no 1º dia após o transplante: 3 mg/kg. Rejeição: 1,5 mg/kg/dia, 1x/dia, por 7-14 dias, baseado no resultado da biópsia; dose máxima: 2 mg/kg/dose.
- *Transplante de medula óssea*: 1,5-3 mg/kg/dia, diariamente, por 4 dias consecutivos antes do transplante.
- *Anemia aplásica*: 3,5 mg/kg, 1x/dia, por 5 dias.
- Doses referentes à preparação Thymoglobuline®.

Modo de administração. Endovenosa, com infusão inicial lenta de 6 h em veia de grande calibre. Se tolerado, as infusões subsequentes podem ser feitas em 4 h. Pode-se medicar previamente com corticosteroides, acetaminofeno e/ou anti-histamínico, que reduzem os efeitos colaterais durante a infusão. Administrar através de cateter com filtro de poro de 0,22 mícrons de tamanho via linha central ou veia de alto fluxo a uma concentração final de 0,5-2 mg/mL em solução fisiológica ou glicosada.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Início de ação (depleção de linfócitos):* 1 dia.
- *Duração de ação:* linfopenia pode persistir por 1 ano.
- *Meia-vida*: 2-3 dias.

Ajuste para função hepática e renal. Não há dados disponíveis nessas condições clínicas.

Efeitos adversos. Cefaleia, febre, calafrios, fraqueza, sudorese, convulsão, hipo ou hipertensão arterial, taquicardia, edema periférico, angina, choque, erupção cutânea, prurido, urticária, linfadenopatia, doença do soro, dispneia, tromboflebite, artralgia, dor nas costas, diarreia, náusea, vômitos, estomatite, dor abdominal, leucopenia, plaquetopenia, neutropenia, hemólise, anemia, insuficiência renal aguda, hipercalemia, dispneia, aumento do risco de infecções, linfoma, doença linfoproliferativa pós-transplante, anafilaxia.
Interações. Potencializa o efeito imunossupressor de outras drogas imunossupressoras. Interfere em testes/imunoensaios baseados em anticorpos de coelho.
Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação. A excreção no leite é desconhecida, por isso deve ser usada com cuidado na lactação.

Comentários

- Por apresentar alto risco de anafilaxia, deve ser realizado teste cutâneo prévio (aplicação SC de 0,1 mL da diluição a 1:1.000 em soro fisiológico).
- Terapia antiviral poderia ser usada profilaticamente durante o uso da globulina antitimocítica.
- Monitoração: redução da dose em pacientes com leucócitos entre 2.000-3.000 células/mm^3 ou se a contagem de plaquetas estiver entre 50.000-75.000 células/mm^3. Descontinuar se leucócitos < 2.000 células/mm^3 ou plaquetas < 50.000 células/mm^3.

Basiliximabe

Anticorpo monoclonal quimérico (murino/humano) que bloqueia o complexo de cadeia alfa do receptor de interleucina 2 (IL-2). Esse receptor está expresso em linfócitos ativados cujo papel é importante na rejeição celular do enxerto. Inibe a ativação de linfócitos T mediada por CD25.

Nome comercial. Simulect®.
Apresentação. Fr-amp de 20 mg + amp de 5 mL de água para injeção.
Usos. Profilaxia da rejeição aguda no transplante de órgãos, principalmente de enxertos renais. Uso associado com inibidores da calcineurina e/ou corticosteroides.
Contraindicações. Hipersensibilidade à droga ou aos componentes da fórmula.
Posologia. Indivíduos com menos de 35 kg: 10 mg, 2 horas antes da cirurgia; seguido de 10 mg, 4 dias após o transplante. Indivíduos com mais de 35 kg: 20 mg, 2 horas antes da cirurgia; seguido de 20 mg, 4 dias após o transplante. A segunda dose não deve ser administrada se ocorrerem reações graves de hipersensibilidade ao basiliximabe ou se ocorrer perda do enxerto.
Modo de administração. Infusão EV ou em *bolus* durante 20-30 minutos.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Duração do efeito:* 36 dias.
- *Volume de distribuição:* crianças (1-11 anos): 4,8 $\pm$ 2,1 L; adolescentes (12-16 anos): 7,8 $\pm$ 5,1 L; adultos: 8,6 $\pm$ 4,1 L.
- *Excreção:* crianças (1-11 anos): 17 mL/h; adolescentes (12-16 anos): 31 mL/h; adultos: 41 mL/h.
- *Meia-vida:* 7,2 dias $\pm$ 3,2 dias.

Ajuste para função hepática e renal. Não é necessário ajuste nessas condições clínicas.
Efeitos adversos. Os mais comuns incluem edema periférico, hipertensão arterial, fibrilação atrial, febre, cefaleia, insônia, hipo ou hipercalemia, hiperglicemia, hiperuricemia, hipofosfatemia, hipercolesterolemia, constipação, náusea, diarreia, vômitos, dor abdominal, dispepsia, infecções do trato urinário, anemia, plaquetopenia, astenia, tremores, tontura, tosse, dispneia, dor nas costas, acne,

arritmias, hiperplasia gengival e ganho de peso. Têm sido relatadas reações graves de hipersensibilidade em até 24 horas da administração e em reexposições subsequentes.

Interações. Como o basiliximabe é uma imunoglobulina, não se prevê reações fármaco-fármaco. Não têm sido relatadas interações com outras drogas frequentemente administradas no transplante renal (como ciclosporina, azatioprina e micofenolato). Pode ocorrer diminuição do efeito das vacinas de organismos mortos e aumentar o risco de potencial infecção com vacinas de vírus vivo.

Gestação e lactação. Categoria de risco B na gestação (segundo o fabricante). A secreção no leite materno é desconhecida; não recomendada na lactação.

Comentários

- Deve-se ter cuidado quando pacientes tratados anteriormente com esse medicamento são reexpostos à terapia com essa droga.
- Há um risco aumentado de infecções e doenças linfoproliferativas com o seu uso. Focos primários de tuberculose podem ser reativados.

Daclizumabe

Anticorpo monoclonal quimérico (90% humano, 10% murino) anti-TAC IgG1 humanizado que inibe reações imunes por ligação e bloqueio da cadeia alfa do receptor de interleucina 2 (CD25) localizado na superfície de linfócitos ativados. Inibe a ativação de linfócitos T mediada por CD25.

Nome comercial. Zenapax®.

Apresentação. Fr-amp de 5 mL com 25 mg.

Usos. Profilaxia da rejeição aguda no transplante renal. Uso associado com ciclosporina e/ou corticosteroides; usos ainda em estudo na síndrome enxerto *versus* hospedeiro, na esclerose múltipla, em doenças inflamatórias oculares e no transplante cardíaco.

Contraindicações. Hipersensibilidade ao fármaco ou aos componentes da fórmula.

Posologia

- *Na rejeição aguda do enxerto renal*: 1 mg/kg, EV, infundido em 15 min, 24 h antes do transplante (dia 0), seguido de uma dose de 1 mg/kg a cada 14 dias (total de 5 doses).
- *Na síndrome enxerto* versus *hospedeiro*: 0,5-1,5 mg/kg, EV; repete-se a mesma dose na resposta parcial; doses repetidas podem ser administradas 11-48 dias depois da dose inicial.
- *Profilaxia de rejeição do enxerto no transplante cardíaco*: 1 mg/kg até o máximo de 100 mg; administrado 12 h depois do transplante e nos dias 8, 22, 36 e 50 após o transplante.
- *Nas doenças inflamatórias oculares:* 1 mg/kg a cada 2 semanas, por períodos prolongados.

Modo de administração. EV. Administrar durante 15 min, em veia periférica ou central. Diluir a dose em 50 mL de solução fisiológica. Deve ser administrado em 4 h depois da preparação, se estocado em temperatura ambiente. Não deve ser misturado nem administrado com outras medicações no mesmo acesso.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Volume de distribuição:* Adultos: compartimento central: 0,031 L/kg; compartimento periférico: 0,043 L/kg. Crianças: compartimento central: 0,067 L/kg; compartimento periférico: 0,047 L/kg.
- *Meia-vida:* 20 dias (em adultos); 13 dias (em crianças).

Ajuste para função hepática e renal. Não há dados seguros disponíveis quanto ao

seu uso em caso de insuficiência hepática (IH) grave. Não é necessário ajuste na insuficiência renal (IR).

Efeitos adversos. Tontura, febre, fadiga, cefaleia, insônia, tremor, ansiedade, depressão, distensão abdominal, constipação, diarreia, dispepsia, náusea, vômito, hipertensão arterial, hipotensão, edema, taquicardia, angina, trombose, desidratação, diabete melito, sangramentos, oligúria, disúria, necrose tubular aguda, reações de hipersenbilidade, prurido, dor torácica, fadiga, insônia, acne, celulite, tosse.

Interações. Não têm sido relatadas interações com outras drogas frequentemente administradas no transplante renal (como ciclosporina, azatioprina e micofenolato).

Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação. A secreção no leite materno é desconhecida, usar com cautela na lactação.

Comentários

- É usado em conjunto com outros imunossupressores (ciclosporina, tacrolimus, micofenolato, azatioprina e corticosteroides).
- O uso combinado de daclizumabe com esses imunossupressores tem aumentado a mortalidade na população de transplantados cardíacos, particularmente nos que recebem globulina antilinfocítica e em pacientes com infecções graves.

Etanercepte

Proteína recombinante derivada do DNA, que se liga ao receptor do fator de necrose tumoral e bloqueia a interação deste com os receptores da superfície da célula.

Nome comercial. Enbrel®.

Apresentação. Estojos com *kit* para aplicação com 25 mg ou 50 mg.

Usos. Artrite reumatoide e espondilite anquilosante moderadas a graves e não responsivas a outros tratamentos; artrite crônica juvenil poliarticular e refratária a outros tratamentos; artrite psoriática; psoríase em placa crônica.

Contraindicações. Infecção ativa significativa com risco de sepse ou sepse instalada.

Posologia

- *Artrite reumatoide, artrite psoriática, espondilite anquilosante*: 50 mg, 1x/semana; ou 25 mg, 2x/semana. A dose deve ser administrada no mesmo dia ou com 3-4 dias de intervalo. Dose pediátrica (4-17 anos): dose única semanal (para peso < 31 kg): 0,8 mg/kg (máx.: 50 mg/dose); e 2x/semana (para peso entre 31-62 kg): 0,4 mg/kg (máx.: 25 mg/dose); doses individuais separadas por 72-96 h.

Modo de administração. SC. Alternar os locais de aplicação, mantendo uma distância de pelo menos 3 cm entre um local e outro. Preferir coxa, abdome e parte posterior do braço. Não aplicar em regiões que tenham a pele tensa.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção:* é lenta a partir do local de aplicação.
- *Pico plasmático:* aproximadamente 66 h.
- *Biodisponibilidade absoluta:* 58%.
- *Meia-vida:* 98-300 h.

Ajuste para função hepática e renal. Não é necessário ajuste nessas condições clínicas.

Efeitos adversos. Cefaleia, febre, calafrios, reações no local de aplicação, infecções do trato respiratório superior, sintomas gripais, tontura, *rash*, dor abdominal, dispepsia, náusea, vômito, fraqueza, faringite, sinusite, rinite, tosse, reações de hipersensibilidade, hipertensão ou hipotensão arteriais, depressão medular, sangramento do trato gastrintestinal,

apendicite, distúrbios desmielinizantes do sistema nervoso central.

Interações. Vacinas de microrganismos vivos não devem ser utilizadas durante a terapia com etanercepte. Abatacepte pode aumentar o risco de infecção. Ciclofosfamida pode aumentar o risco de neoplasia maligna não cutânea (o uso concomitante não é recomendado). O etanercepte pode diminuir o efeito das vacinas de organismos mortos.

Gestação e lactação. Categoria de risco B na gestação (segundo o fabricante). A secreção no leite materno é desconhecida; não recomendada na lactação.

Comentários

- Usar com cautela em pacientes com infecções crônicas ou de repetição ou que tenham predisposição a infecções, e em indivíduos com história de anormalidades hematológicas ou com diabete melito mal controlado.
- Tem sido descrita piora da função ventricular; por isso, deve-se usar com cautela em pacientes com disfunção ventricular esquerda.

Infliximabe

Anticorpo monoclonal quimérico inibidor de fator de necrose tumoral alfa que interfere na atividade endógena do TNF-alfa.

Nome comercial. Remicade®.

Apresentação. Fr-amp com 100 mg.

Usos. Espondilite anquilosante (melhora dos sintomas e sinais); doença de Crohn (indução e manutenção da remissão com doença moderada a grave refratária a outros tratamentos; redução do número de fístulas e manutenção da sua cicatrização); artrite psoriática (melhora dos sintomas e sinais); artrite reumatoide (inibição da progressão da destruição estrutural; usado com metotrexato).

Contraindicações. Insuficiência cardíaca congestiva (NYHA classe III-IV), infecções graves (como tuberculose, sepse e infecções oportunistas).

Posologia

- *Espondilite anquilosante, doença de Crohn, colite ulcerativa e artrite psoriática*: 5 mg/kg nas semanas 0, 2 e 6 e, a partir de então, a cada 8 semanas. Na doença de Crohn, a dose pode ser aumentada até 10 mg/kg em pacientes que inicialmente responderam e depois pararam de responder; se não ocorrer resposta clínica entre as semanas 0 e 6, considerar a descontinuação do tratamento.
- *Artrite reumatoide*: 3 mg/kg nas semanas 0, 2 e 6 e, a partir de então, a cada 8 semanas (uso combinado com metotrexato).
- *Espondilite anquilosante:* 5 mg/kg nas semanas 0, 2 e 6, seguidos por 5 mg/kg a cada 6 semanas posteriormente.

Modo de administração. EV. Deve-se infundir por pelo menos 2 h; não infundir com outros agentes. Preconiza-se o uso em linhas com baixa capacidade de ligação a proteínas, filtros de 1,2 mícron. Descontinuar temporariamente ou diminuir a infusão se ocorrerem reações, situação em que se deve monitorar sinais vitais a cada 10 min até a normalização. A infusão pode ser reiniciada com a resolução dos sintomas leves a moderados. Pode-se fazer uma dose-teste, com infusão de 10 mL/h em 15 min. Se bem tolerada, em pacientes com reações leves, pode-se completar a infusão em 3 h. Para pacientes com reações de leves a moderadas, a infusão pode ser aumentada a intervalos de 15 min; se bem tolerada, completar a infusão gradativamente a 20 mL/h, 40 mL/h, 100 mL/h até 125 mL/h. Descontinuar o uso se houver reação grave.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Início da ação:* aproximadamente 2 h (doença de Crohn).
- *Meia-vida de eliminação:* 8-9,5 dias.

Ajuste para função hepática e renal. Não é necessário ajuste nessas condições clínicas.

Efeitos adversos. Cefaleia, *rash*, náusea, diarreia, dor abdominal, infecção do trato urinário, aumento da alanina aminotransferase (ALT), artralgia, dor nas costas, infecção do trato respiratório superior, tosse, sinusite, faringite, hipertensão arterial, fadiga, febre, calafrios, tontura, prurido, dispepsia, asma. O uso de acetominofeno e difenidramina 90 min antes da infusão pode ser considerado em pacientes que tiveram reações à infusão, e o corticoide é recomendado nos casos de reações graves (prednisona 50 mg, VO, em 3 doses, nas 24 h que precedem a infusão; ou dose única endovenosa de hidrocortisona, 100 mg, ou metilprednisolona, 20-240 mg, administrada 20 min antes da infusão).

Interações. Abciximabe pode aumentar o potencial de hipersensibilidade do infliximabe e pode aumentar o risco de plaquetopenia e reduzir os efeitos terapêuticos deste. Pode aumentar o efeito tóxico do abatacepte com aumento da incidência de infecção séria. Esse último efeito também é observado com etanercepte. Pode diminuir a eficácia de vacinas de organismos mortos e pode aumentar os efeitos adversos das vacinas de organismos vivos. A ingestão de alimentos e álcool pode diminuir o efeito terapêutico do infliximabe. Não foram descritas outras interações.

Gestação e lactação. Categoria de risco B na gestação (segundo o fabricante). A secreção no leite materno é desconhecida; não recomendada na lactação.

Comentários

- Usar com cautela em pacientes com infecções crônicas ou de repetição ou que tenham predisposição a infecções. Há relatos de reativação de tuberculose (disseminada ou extrapulmonar) com o uso de infliximabe. Os pacientes devem ser avaliados para tuberculose latente com teste tuberculínico antes do início da terapia, e, se ela estiver presente, deve ser tratada.
- Tem sido relatada piora da função ventricular; por isso, deve-se usar com cautela em pacientes com disfunção ventricular esquerda.
- Usar com cautela em pacientes com história de anormalidades hematológicas.

Muromonabe-CD3

Anticorpo monoclonal que se liga às células T, interferindo na sua função, por meio da ligação com a glicoproteína CD3, associada ao receptor dessa célula.

Nome comercial. Orthoclone OKT 3®.

Apresentações. Fr de 5 mL com 5 mg, 1 mg/mL; contém 43 mg de sódio/5 mL.

Usos. Tratamento da rejeição aguda no transplante renal; tratamento de episódios agudos de rejeição refratários ao tratamento convencional no transplante hepático, pancreático e renal; doença do enxerto *versus* hospedeiro após transplante de medula óssea resistente ao tratamento convencional.

Contraindicações. Retenção hídrica ou ganho > 3% na semana anterior ao início do tratamento com muromonabe-CD3. Hipertensão arterial descontrolada ou insuficiência cardíaca descompensada. Hipersensibilidade ao OKT3 ou a algum produto murino. Infecções e neoplasias malignas vigentes.

Posologia

Considerar protocolos específicos para cada tipo de transplante.

- *Tratamento de rejeição aguda do enxerto ou doença do enxerto* versus *hospedeiro aguda*: 2,5-5 mg/dia, EV, 1x/dia, por 10-14 dias. Geralmente, uso associado ao esquema imunossupressor vigente, no momento da rejeição. Duas horas antes da primeira dose: metilpredniso-

lona, 15 mg/kg, EV; após 30 minutos da administração de muromonabe-CD3, utilizar hidrocortisona, 100 mg, EV (reduz o risco de reações após a administração).

- Indivíduos menores de 12 anos: 0,1 mg/kg, 1x/dia, por 10-14 dias.
- Indivíduos maiores de 12 anos: 5 mg/kg, 1x/dia, por 10-14 dias.

Modo de administração. EV, em *bolus*. Não é necessária a diluição.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Efeitos:* perduram por até 7 dias após a descontinuação do tratamento.
- *Pico de ação:* estável em 3-14 dias.

Ajuste para função hepática e renal. Removido pela diálise com alto fluxo; pode ser removido por plasmaferese. Administrar depois da diálise.

Efeitos adversos. Taquicardia, hipo ou hipertensão arteriais, edema, cefaleia, confusão, letargia, fadiga, tontura, tremores, dispneia, cianose, angina, náusea, vômitos, diarreia, choque, prurido, edema pulmonar, reações anafiláticas, *rash*, febre, calafrios, arritmias, dor torácica, aumento da suscetibilidade a infecções.

Interações. É recomendado reduzir a dose de azatioprina para 1 mg/kg e diminuir 50% a dose da ciclosporina até 4 dias antes de suspender o uso de OKT3.

Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação. A secreção no leite materno é desconhecida, está contraindicado seu uso na lactação.

Comentários

- Risco de reação de hipersensibilidade imediata grave, especialmente após a primeira dose.
- Monitorar peso, leucograma e realizar radiografia de tórax previamente à infusão; avaliar sinais vitais cautelosamente de 1/1 h após a aplicação. Manter o paciente sob observação por 24 h. Reanimação cardiorrespiratória pode ser necessário.
- Se a temperatura estiver maior que 37,8°C antes da administração de muromonabe-CD3, reduzi-la com paracetamol ou dipirona e difenidramina.
- Deve haver precaução no uso em pacientes com história de convulsões.
- A dosagem dos imunossupressores concomitantes deveria ser diminuída devido ao aumento da suscetibilidade às infecções. A dose da ciclosporina deveria ser diminuída em 50% da dose de manutenção habitual retornando à dose normal quatro dias antes do término do ciclo de OKT3.
- Faz-se a monitoração por meio de radiografia de tórax, ganho de peso, contagem diferencial de leucócitos, temperatura, sinais vitais e número de células CD3 no sangue, que deve ser mantido inferior a 30-50 células por mm^3.

Rituximabe

Anticorpo monoclonal direcionado contra o antígeno CD20 dos linfócitos B. Esse antígeno está envolvido na regulação do ciclo celular. Ao se ligar a ele, o rituximabe promove toxicidade celular via complemento.

Nomes comerciais. MabThera®, Rituxan®.

Apresentações. Fr de 10 mL com 100 mg; fr de 50 mL com 500 mg.

Usos. Linfoma não Hodgkin (LNH) de células B, CD20-positivo de baixo grau ou folicular, LNH de células B CD20-positivo difuso, artrite reumatoide moderada ou severamente ativa, em combinação com metotrexato.

Contraindicações. Hipersensibilidade ao rituximabe ou a algum produto murino.

Posologia

- *LNH de células B, CD20-positivo de baixo grau ou folicular, recidivante ou refratário*: 375 mg/m², 1x/semana, por 4-8 semanas.
- *Retratamento seguindo progressão da doença*: 375 mg/m², 1x/semana, por 4 semanas.
- *LNH de células B CD20-positivo difuso e LNH de células B, CD20-positivo folicular, previamente não tratado*: 375 mg/m², no 1º dia do ciclo quimioterápico, por até 8 doses.
- *Artrite reumatoide*: 1.000 mg, no 1º e 15º dias, em combinação com metotrexato.

Modo de administração. EV. Não administrar em *bolus*. Infusão inicial de 50 mg/h; se não houver reação, pode-se aumentar a infusão para 50 mg/h a cada 30 min, chegando ao máximo de 400 mg/h. Nas infusões subsequentes, se bem tolerado, iniciar com 100 mg/h, aumentando a cada 30 min e podendo chegar até 400 mg/h.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção:* é imediata com rápida e sustentada redução das células B circulantes.
- *Duração:* detectável no soro 3-6 meses após tratamento completo.
- *Meia-vida de eliminação:* no câncer, proporcional à dose; na artrite reumatoide, 19 dias.

Ajuste para função hepática e renal. Não necessita ajuste para função hepática. Pode apresentar nefrotoxicidade em pacientes com neoplasias hematológicas; deve-se suspender se houver piora dos níveis séricos de creatinina e oligúria.

Efeitos adversos. Febre, calafrios, cefaleia, dor, *rash*, prurido, angiodema, náusea, dor abdominal, citopenias, fraqueza, tosse, rinite. Entretanto, existem poucos efeitos adversos descritos relacionados ao uso dessa medicação no tratamento da artrite reumatoide.

Interações. Vacinas de microrganismos vivos não devem ser utilizadas durante a terapia com rituximabe. Anti-hipertensivos podem aumentar o efeito hipotensor dessa medicação. Pode diminuir o efeito das vacinas de organismos mortos.

Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação (segundo o fabricante). A secreção no leite materno é desconhecida; não recomendada na lactação.

Comentários

- Usar com cautela em pacientes idosos, portadores de doença cardiovascular, com doença pulmonar ou eventos cardiopulmonares.
- Não está aprovado o uso na população pediátrica.
- Monitorar a infusão devido ao aumento de risco de eventos cardiovasculares, principalmente na artrite reumatoide.
- Monitorar leucograma, função renal, sinais vitais, contagem de células CD20-positivas.
- Pré-medicar com corticoide e difenidramina 30-60 min antes de cada infusão. Reações potencialmente fatais (hipotensão, angioedema, broncoespasmo, choque cardiogênico) podem ocorrer nos primeiros 30-120 min após o início da primeira infusão.

MACROLÍDEOS

São substâncias provenientes da atividade metabólica de determinados fungos. Foram inicialmente estudadas com intuito terapêutico antimicrobiano e, posteriormente, constatadas suas propriedades imunossupressoras, por inibir a síntese de IL-2 – fase G0.

Ciclosporina

Inibe a produção e liberação da interleucina 2 e inibe a ativação induzida pela interleucina 2 nos linfócitos T.

Genérico. Ciclosporina.

Apresentações. Cpr de 25, 50 e 100 mg; solução oral com 100 mg/mL.

Nomes comerciais e apresentações. Sandimmun® (fr-amp de 1 ou 5 mL com 50 mg/mL), Sandimmun neoral® (cps de 25, 50 e 100 mg; solução oral de 50 mL com 100 mg/mL), Sigmasporin® (cps 25, 50 e 100 mg; solução oral de 50 mL com 100 mg/mL), Sigmasporin microoral® (cps 10, 25, 50 e 100 mg; solução oral de 50 mL com 100 mg/mL).

Usos. Profilaxia da rejeição de transplantes renais, hepáticos e cardíacos (uso associado com azatioprina e/ou corticosteroides); artrite reumatoide ativa, grave e refratária a outros tratamentos; psoríase grave; glomeruloesclerose segmentar e focal e alguns casos de doença imune grave que são resistentes à corticoterapia (lúpus eritematoso sistêmico e miastenia grave).

Contraindicações. Artrite reumatoide e psoríase com função renal anormal, hipertensão não controlada, neoplasias malignas. Terapia concomitante com UVA ou UVB, metotrexato e outros imussupressores também são contraindicações para o uso em pacientes com psoríase. A emulsão oftálmica é contraindicada em pacientes com infecções oculares ativas.

Posologia

- *Transplante*: iniciar com dose de 5-6 mg/kg, EV, ou 9±3 mg/kg/dia, VO, administrada 4-12 horas antes do transplante; manutenção com 2-10 mg/kg, EV, divididos em 1-3 doses. Passar para a VO assim que possível.
- *Transplante renal*: 9±3 mg/kg/dia, divididos em 2 doses diárias
- *Transplante hepático*: 8±4 mg/kg/dia, divididos em 2 doses.
- *Transplante cardíaco*: 7±3 mg/kg/dia, divididos em 2 doses.
- *Artrite reumatoide e psoríase*: iniciar com dose de 2,5 mg/kg/dia, VO, divididos em 2 doses; a dose pode ser aumentada em 0,5-0,7 mg/kg/dia (dose máxima de 4 mg/kg/dia), se não for observada resposta eficiente após 8 semanas para a artrite reumatoide e após 4 semanas para a psoríase; descontinuar se não ocorrer resposta em 16 semanas para a artrite reumatoide e em 8 semanas para a psoríase.
- *Doenças autoimunes*: 1-3 mg/kg/dia. As doses utilizadas no tratamento das glomerulopatias são muito variáveis dependendo do protocolo utilizado. Variam de 2,5-6 mg/kg de peso corporal por dia.

Modo de administração. VO. Administrar consistentemente a medicação em relação ao horário e às refeições. Não administrar em copos plásticos ou de poliestireno. Pode-se diluir a medicação em sucos de laranja ou maçã. A formulação parenteral é para uso EV e deve ser infundida durante 2-6 h. Recomenda-se infundir em, no máximo, 2-6 h depois da diluição. A solução diluída deve ser descartada depois de 24 h. Pode ser diluída em solução glicosada ou fisiológica. Pode ser administrada concomitante com alatrofloxacino, gatifloxacino, linezolida e propofol. O seu uso é incompatível com a administração simultânea com anfotericina B e sulfato de magnésio. Emulsão oftálmica: retirar lentes de contato, que podem ser recolocadas 15 min após a administração.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção:* é errática e incompleta. É menos dependente de alimentos, ácidos biliares e motilidade gastrintestinal na forma modificada do medicamento, tendo uma absorção em 30% superior à fórmula não modificada.

- *Biotransformação:* metabolismo de primeira passagem, formando pelo menos 25 metabólitos.
- *Ligação a lipoproteínas plasmáticas:* 90-98%.
- *Meia-vida:* 19 h para a forma não modificada; 8,4 h para a forma modificada.
- *Eliminação:* fezes e urina (6%).

Níveis séricos

Terapêutico

O nível sérico terapêutico não é totalmente definido, podendo variar no tipo de transplante ou doença que está sendo tratada. Em geral, os níveis terapêuticos estão entre 100 e 400 ng/mL. É recomendado dosar antes da ingestão do medicamento pela manhã, "pré-medicamento" (C_0).

Tóxico

Não definido. Nefrotoxicidade pode ocorrer com qualquer nível.

É importante saber que ela é uma droga "criticamente dependente da dose", isto é, uma pequena redução ou aumento da dose ou concentração plasmática resulta em alterações clínicas significativas na sua eficácia ou toxicidade. Esse fenômeno deve ser individualizado por paciente, principalmente pelo fato de a biodisponibilidade ser "formulação-dependente" e ter uma ampla variação interindivíduos na sua absorção. A formulação Sandimmun neoral® tem uma melhor consistência na liberação da droga do que a formulação original Sandimmun®. Existem muitas outras formulações genéricas com variáveis parâmetros farmacocinéticos. Pacientes que absorvem bem uma determinada formulação não necessariamente têm a mesma absorção com outra. Os pacientes devem ser educados sobre medicamentos genéricos e suas implicações.

Ajuste para função hepática e renal. Ajustar a dose é provavelmente necessário nos pacientes com disfunção hepática; não há, entretanto, recomendações específicas. Se houver aumento da creatinina sérica em > 25% dos níveis pré-tratamento, mensurar novamente a creatinina em duas semanas; se os níveis se mantiverem acima de 25%, reduzir a dose de ciclosporina em 25-50%. Se o aumento da creatinina sérica for > 50% dos níveis pré-tratamento, reduzir a dose em 25-50%; se, após dois ajustes da dose, não houver queda da creatinina aos valores basais, descontinuar o tratamento. Não há necessidade de dose suplementar na hemodiálise e na diálise peritoneal.

Efeitos adversos. Os mais comuns incluem hipertensão arterial, edema, cefaleia, hirsutismo, hipertricose, aumento dos triglicerídeos, distúrbios do aparelho reprodutivo feminino, náusea, diarreia, dispepsia, desconforto abdominal, tremor, parestesia, contrações musculares, disfunção renal, aumento da creatinina sérica, aumento do risco de infecções. Menos comumente, podem ocorrer dor torácica, arritmias, insuficiência cardíaca congestiva, isquemia periférica, tontura, convulsão, insônia, depressão, dificuldade de concentração, labilidade emocional, encefalopatia, ginecomastia, hipo/hiperglicemia, hipercalemia, acidose hiperclorêmica, hipomagnesemia, hiperuricemia, alteração da libido, acne, hiperplasia gengival, hepatotoxicidade, leucopenia, trombocitopenia, púrpura, aumento do risco de mielodisplasias, leucemia, linfoma e outras neoplasias malignas.

Interações. Os níveis de ciclosporina podem aumentar com o uso concomitante de alopurinol, antifúngicos azólicos, claritromicina, diclofenaco, doxiciclina, eritromicina, isoniazida, metoclopramida, nefazodona, nicardipina, octreotida, contraceptivos hormonais, propofol, inibidores de protease, quinidina, telitromicina e

verapamil. A formulação modificada pode aumentar os níveis de sirolimus. A ciclosporina pode aumentar os níveis de benzodiazepínicos, bloqueadores dos canais de cálcio, cisaprida, alcaloides do ergot, mirtazapina, nateglinida, nefazodona, pimozida, prednisona, sildenafil, quinidina, tacrolimus, tioridazina e venlafaxina. As drogas que aumentam a sua nefrotoxicidade são aminoglicosídeos, anfotericina B, aciclovir, cimetidina, cetoconazol, lovastatina, anti-inflamatórios não esteroidais, ranitidina, sulfametoxazol-trimetoprima. A ciclosporina pode aumentar a toxicidade de digoxina, diuréticos, metotrexato. Isoniazida, ticlopidina, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína e rifamicina reduzem os níveis da ciclosporina. O orlistate pode reduzir a sua absorção. A vacinação realizada durante o seu uso pode ser menos efetiva.

Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação. É secretado no leite materno, não recomendada na lactação.

Comentários

- Usar com cautela quando o paciente estiver utilizando outras drogas nefrotóxicas.
- O risco de reações anafiláticas é significativo com a aplicação EV. Deve-se monitorar os primeiros 30 minutos da infusão.

Sirolimus

Inibe a ativação e a proliferação dos linfócitos T devido à inibição da produção de anticorpos e de citocinas através da ligação desse fármaco com a proteína intracelular FKBP-12, que inibe a quinase regulatória, mTOR.

Nome comercial. Rapamune®.

Apresentações. Drg de 1 e 2 mg; solução oral de 60 mL com 1 mg/mL.

Uso. Profilaxia da rejeição no transplante renal.

Contraindicação. Hipersensibilidade ao sirolimus e aos componentes da fórmula.

Posologia

- *Transplante renal de baixo a moderado risco*: indivíduos com menos de 40 kg: dose inicial de 3 mg/m² no 1º dia, seguida de dose de manutenção de 1 mg/m², 1x/dia. Indivíduos com 40 kg ou mais: dose inicial de 6 mg no 1º dia e manutenção com 2 mg, 1x/dia.
- *Transplante renal de alto risco*: dose inicial de 15 mg no 1º dia; manutenção de 5 mg/dia; obter nível sérico em 5-7 dias.
- *Terapia combinada com ciclosporina*: em receptores transplantados *de novo*, administrar uma dose de ataque igual a 3 vezes a dose de manutenção (ataque de 6 mg, 1x/dia, e manutenção de 2 mg, 1x/dia). A redução e a retirada devem ser feitas 2-4 meses após o transplante em pacientes com risco imunológico baixo a moderado.
- *Tratamento após a retirada de ciclosporina*: entre 2-4 meses após o transplante, a ciclosporina deve ser progressivamente descontinuada por 4-8 semanas e a dose de sirolimus deve ser ajustada (aproximadamente 4 vezes maior do que a dose com o uso combinado com ciclosporina), a fim de obter níveis sanguíneos mínimos variando entre 12-24 ng/mL. A dose deve ser ajustada em intervalos de 7-14 dias.

Modo de administração. VO. Pode ser administrado com água ou sucos. Pode ser usado com ou sem alimentos, desde que seja de maneira regular, evitando a administração com alimentos gordurosos, que diminuem a absorção da medicação. Quando em uso de ciclosporina, ingerir aproximadamente 4 horas após essa droga.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção:* é rápida a partir do trato gastrintestinal (TGI).
- *Pico de ação:* 1-2 h.
- *Biodisponibilidade:* 14% para solução oral; 18% para as drágeas.
- *Biotransformação:* metabolismo hepático.
- *Ligação a proteínas plasmáticas:* 92%, especialmente à albumina.
- *Meia-vida:* aproximadamente 62 h.
- *Eliminação:* fezes (91%) e urina (2%).

Ajuste para função hepática e renal. Reduzir a dose de manutenção em aproximadamente 33% na IH leve a moderada; na disfunção grave, reduzir a dose para 50%. Nenhum ajuste é necessário na IR. Deve-se considerar a redução da dose ou até mesmo a descontinuação da terapia se o paciente estiver utilizando ciclosporina concomitantemente e ocorrer elevação dos níveis séricos da creatinina.

Efeitos adversos. Mais comumente, podem ocorrer hipertensão arterial, edema, dor torácica, febre, cefaleia, dor, insônia, acne, hipercolesterolemia, hipofosfatemia, hipocalemia, dor abdominal, náusea, vômito, diarreia, constipação, dispepsia, ganho de peso, infecções do trato urinário, anemia, trombocitopenia, artralgia, fraqueza, tremor, aumento da creatinina sérica, dispneia, infecções do trato respiratório superior. Menos comumente, podem ocorrer fibrilação atrial, hipotensão postural, síncope, trombose venosa profunda, ansiedade, confusão, depressão, sonolência, prurido, *rash*, hiperglicemia, ascite, aumento das transaminases.

Interações. A ciclosporina aumenta a concentração de sirolimus, mas a sua própria concentração pode ser reduzida com o uso concomitante do sirolimus (administrá-lo 4 horas após a ciclosporina). Antifúngicos azólicos, diclofenaco, doxiciclina, eritromicina, claritromicina, isoniazida, nefazodona, nicardipina, inibidores da protease, telitromicina e verapamil podem aumentar os seus níveis. As vacinas, quando administradas durante a terapia com sirolimus, podem ter sua eficácia diminuída. Carbamazepina, fenobarbital, fenitoína e rifampicina podem reduzir os seus níveis.

Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação. A secreção no leite materno é desconhecida, não recomendada na lactação.

Comentários

- Uso associado com ciclosporina e corticosteroides.
- Monitorar a função renal cuidadosamente, quando utilizado com ciclosporina.
- Usar com cautela em pacientes com hipercolesterolemia.
- Níveis séricos da droga com o uso de ciclosporina: 5-15 ng/mL; sem ciclosporina: 12-24 ng/mL.

Tacrolimus

Inibe a ativação dos linfócitos T, possivelmente por ligar-se à proteína intracelular FKBP-12.

Nome comercial. Prograf®, Protopic®.

Apresentações. Cps de 1 e 5 mg; amp de 1 mL com 5 mg; pomada 0,1% e 0,03%.

Usos. Transplantes cardíaco, renal ou hepático; uso tópico na dermatite atópica em pacientes que não respondem à terapia convencional. Está em estudo o uso em transplante de intestino e de medula óssea.

Contraindicação. Hipersensibilidade aos componentes da fórmula.

Posologia

Adultos

- *Transplante renal*: VO, iniciar com 0,1-0,3 mg/kg/dia, dividido em 2 doses (iniciar nas primeiras 24 horas após o transplante); EV, iniciar com 0,03-0,05

mg/kg/dia, em infusão contínua (iniciar nas primeiras 6 horas após o transplante).

- *Transplante hepático*: VO, iniciar com 0,1-0,15 mg/kg/dia, dividido em 2 doses (iniciar nas primeiras 6 horas após o transplante); EV, 0,03-0,05 mg/kg/dia, em infusão contínua (iniciar nas primeiras 6 horas após o transplante).
- *Prevenção da doença do enxerto* versus *hospedeiro*: EV, 0,03 mg/kg/dia, em infusão contínua.

Crianças

- *Transplante hepático*: VO, iniciar com 0,15-0,2 mg/kg/dia, dividido em 2 doses (iniciar nas primeiras 6 horas após o transplante); EV, 0,03-0,05 mg/kg/dia, em infusão contínua (iniciar nas primeiras 6 horas após o transplante).

Modo de administração. VO. Administrar com o estômago vazio; geralmente, utilizada de 12/12 h; se for utilizada 1x/dia, ingerir o comprimido pela manhã. A formulação parenteral é para uso EV em infusão contínua (diluir para 0,004 mg/mL em solução fisiológica ou glicosada).

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção:* é incompleta e variável a partir do TGI. A administração simultânea com alimentos reduz a absorção em 27%.
- *Pico de ação:* 0,5-4 h.
- *Biodisponibilidade:* 7-28% em adultos.
- *Biotransformação:* metabolismo hepático.
- *Ligação a proteínas plasmáticas:* 99%.
- *Meia-vida:* 21-61 h em indivíduos saudáveis.
- *Eliminação:* fezes (~92%).

Ajuste para função hepática e renal. O uso de tacrolimus após o transplante, em caso de IH, aumenta o risco de disfunção renal. Utilizar as menores doses preconizadas na IR. Não é removido na hemodiálise nem na diálise peritoneal.

Efeitos adversos. Mais comumente, podem ocorrer dor torácica, hipertensão arterial, tontura, cefaleia, insônia, tremor, prurido, *rash*, diabete melito, hiperglicemia, hiper ou hipocalemia, hipercolesterolemia, hipomagnesemia, hipofosfatemia, dor abdominal, constipação, diarreia, dispepsia, vômito, infecções do trato urinário, anemia, leucocitose, trombocitopenia, ascite, artralgia, dor nas costas, fraqueza, parestesias, anormalidades da função renal, oligúria, aumento da creatinina, dispneia, derrame pleural. Menos comumente, podem ocorrer confusão, agitação, encefalopatia, alucinações, convulsão, depressão, angina, insuficiência cardíaca congestiva, arritmia, palpitação, trombose, distúrbios da coagulação, icterícia, colangite.

Interações. Anfotericina B e outras drogas nefrotóxicas têm o potencial de aumentar a nefrotoxicidade do tacrolimus. Cisaprida, metoclopramida, antifúngicos azólicos, diclofenaco, doxiciclina, eritromicina, isoniazida, nefazodona, nicardipina, inibidores de protease, telitromicina e verapamil podem aumentar os seus níveis. Antiácidos reduzem a sua absorção (separar as administrações por pelo menos 2 horas). Caspofungina, sirolimus, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína e rifampicina podem reduzir os seus níveis.

Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação. É secretado no leite materno; assim, sua administração está contraindicada na lactação.

Comentários

- Geralmente é utilizado associado com corticosteroides.
- Deve-se monitorar hemograma, plaquetas, ureia, creatinina, glicose, eletrólitos, eletrocardiograma (ECG) e os níveis séricos da droga.
- Níveis terapêuticos no transplante de fígado: 5-20 ng/mL; no transplante re-

nal: 1-3 meses: 7-20 ng/mL; e nos 4-12 meses pós-Tx renal: 5-15 ng/mL.

CORTICOSTEROIDES

O mecanismo de ação permanece desconhecido. Parece dever-se à alteração na produção de citocinas ou estar associado a efeito direto na membrana celular.

Prednisona

Diminui a inflamação por meio da supressão da migração de polimorfonucleares e da diminuição da permeabilidade capilar.

Nomes comerciais. Flamacorten®, Meticorten®, Predson®, Predval®.

Apresentações. Cpr ou cps de 5 ou 20 mg.

Usos. Tratamentos de várias enfermidades reumatológicas, alérgicas, infecciosas e em transplante de órgãos sólidos. Usada para induzir, manter a remissão e evitar a recidiva de doenças inflamatórias.

Contraindicações. Hipersensibilidade ao fármaco ou a algum componente da formulação, infecções graves, exceto meningite tuberculosa, infecções fúngicas sistêmicas e varicela.

Posologia

- A dose depende da condição a ser tratada e da resposta do paciente. A descontinuação do uso prolongado requer uma retirada gradual. Altas doses diárias são necessárias para controle de doenças graves. Em geral, usa-se 4-10 dias para algumas enfermidades alérgicas ou colagenoses.

Doses habituais

- *Asma*: 1-2 mg/kg/dia, divididos em 1-2x/dia, por 3-5 dias.
- *Reposição fisiológica*: 4-5 mg/m²/dia.
- *Imunossupressão em transplante renal*: 0,5-1 mg/kg/dia, nas primeiras semanas, com redução gradual até a dose de manutenção de 5 mg/dia.
- *Pneumonia por Pneumocystis carinii*: 40 mg, 2x/dia, por 5 dias, seguidos por 40 mg, 1x/dia, por 5 dias, seguidos por 20 mg/dia, por 11 dias, ou até completar antibioticoterapia.
- *Tireotoxicose*: 60 mg/dia.
- *Quimioterapia*: 20 mg/dia a 100 mg/m²/dia.
- *Artrite reumatoide*: uso da menor dose possível (7,5 mg/dia).
- *Púrpura trombocitopênica idiopática*: 60 mg/dia, por 4-6 semanas;
- *LES*: agudo: 1-2 mg/kg/dia, divididos em 2-3 doses; na manutenção passar para a menor dose possível, normalmente < 1 mg/kg/dia, em dose única matinal.
- *Síndrome nefrótica*: 1-2 mg/kg/dia, em adultos; em crianças, 2 mg/kg/dia ou 60 mg/m²/dia (máx.: 80 mg/dia) até negativar proteinúria por 3 dias consecutivos (máx.: 28 dias); seguido por 1-1,5 mg/kg/dose ou 40 mg/m²/dose por 4 semanas, com posterior retirada gradual.

Modo de administração. VO. Administrar com as refeições para amenizar efeitos gastrintestinais.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Pico sérico:* 1-4 h após a ingestão.
- *Ligação proteica:* 65-91%.
- *Biodisponibilidade:* 77-99%.
- *Meia-vida de eliminação:* 2,5-3,5 h (função renal normal).
- *Metabolismo:* hepático.
- Não há correlação entre concentração sérica e grau de efeito terapêutico.

Ajuste para função hepática e renal. Usar com cautela nestas situações clínicas. É necessário suplementação após hemodiálise.

Efeitos adversos. Insônia, vertigem, cefaleia, aumento do apetite, hirsutismo, hipopigmentação, retenção de sódio e água, perda de potássio, diabete melito, intolerância à glicose, artralgia, catarata, glaucoma, epistaxe, diaforese, síndrome de Cushing, edema, fraturas, alucinações, hipertensão arterial, mialgia, osteoporose, pancreatite, supressão adreno-hipofisária e convulsões.
Interações. Pode diminuir o nível sérico de salicilatos. Anfotericina B, diuréticos tiazídicos ou de alça podem aumentar a depleção de potássio, induzida pelo corticoide. Carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, rifampicina e aminoglutademida aumentam o metabolismo dos corticoides. Os estrogênios podem exacerbar o efeito desses fármacos. Pode diminuir o efeitos das vacinas de organismos mortos e aumentar o risco de infecção com vacinas de vírus vivo. Pode aumentar o efeito anticoagulante da varfarina.
Gestação e lactação. Fator de risco B. Atravessa a placenta. É secretada no leite. Entretanto, não há contraindicação de uso na gestação nem na lactação.

Comentários

- Deve-se evitar a retirada abrupta quando houver uso prolongado.
- Aconselha-se evitar o uso de bebidas alcoólicas, pois elas potencializam a irritação gastrintestinal.
- A prednisona interfere na absorção do cálcio.

Metilprednisolona

Atua diminuindo a inflamação por supressão dos polimorfonucleares e diminuição da permeabilidade capilar.
Nome comercial. Alergolon®, Depro-medrol®, Predmetil®, Solu-medrol®, Solu-pred®, Unimedrol®.
Apresentações. 125 ou 500 mg.
Usos. Em geral é usada quando não é possível o uso de terapia oral e em situações nas quais sejam necessárias altas doses terapêuticas. Compartilha as mesmas indicações da prednisona. Há evidências de eficácia em choque séptico e lesão aguda de coluna vertebral. É usada no tratamento da rejeição aguda celular de aloenxertos.
Contraindicações. Hipersensibilidade ao fármaco ou a algum componente da formulação; lesões fúngicas, virais ou tuberculosas; uso de vacina de vírus vivo; infecções graves, exceto choque séptico ou meningite tuberculosa. Formulações de metilprednisolona contendo álcool benzil para preservação são contraindicadas em crianças.
Posologia. Seus efeitos são similares aos das doses equivalentes de prednisona. Dose inicial: 1-2 mg/kg/dia. Dose baixa: 1,8 mg/kg ou 125 mg/dose, EV, *push* em 3-15 min. Dose moderada: 2 mg/kg ou 250 mg/dose, EV, em 15-30 min. Alta dose: 15 mg/kg ou 500 mg/dose, EV, em 30 min. Dose maior que 15 mg/kg ou 1 g/dose: administrar em 1h. Não administrar dose alta em *push* devido ao risco de arritmia, hipotensão arterial e morte súbita. As doses baixas são usadas, geralmente, em condições alérgicas, anti-inflamatórias e anemia aplásica. As doses moderadas costumam ser utilizadas no estado asmático; as doses mais elevadas, nas nefrites, pneumocistose em HIV e lesões espinomedulares.
Modo de administração. EV.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Volume de distribuição:* 1,2±0,2 L/kg.
- *Ligação proteica:* 78 ± 3%.
- *Meia-vida de eliminação:* 2,2±0,5 h (não é afetada pela função renal).
- *Excreção:* é reduzida com a obesidade.

Ajuste para função hepática e renal. Utilizar com cautela nessas condições. É levemente dialisável (5-20%). Deve-se administrar a dose após hemodiálise.

Efeitos adversos. Insônia, vertigem, cefaleia, aumento do apetite, hirsutismo, hipopigmentação, retenção de sódio e água, perda de potássio, diabete melito, intolerância à glicose, artralgia, catarata, glaucoma, epistaxe, diaforese, síndrome de Cushing, edema, fraturas, alucinações, hipertensão arterial, mialgia, osteoporose, pancreatite, supressão adreno-hipofisária e convulsões.

Interações. O cetoconazol reduz a eliminação da metilprednisolona, mas seu efeito sobre os demais corticoides ainda não está estabelecido. O uso concomitante de anti-inflamatórios não esteroidais pode potencializar os efeitos gastrintestinais. As interações são similares às da prednisona.

Gestação e lactação. Categoria de risco C. Sua excreção no leite é desconhecida.

Comentários

- O conteúdo de sódio em 1 g de succinato de metilprednisolona é de 2,01 mEq; 53 mg de succinato de sódio equivalem a 40 mg de metilprednisolona.

AGENTES CITOSTÁTICOS

Foram usados inicialmente como agentes antineoplásicos ou mielotóxicos; posteriormente se obervou sua propriedade imunossupressora, por inibirem a síntese de DNA, afetando a proliferaçao das células T e B, atuando na fase S do ciclo celular.

Ácido micofenólico

Efeito citostático em linfócitos B e T devido à inibição da desidrogenase iosina monofosfato, a qual inibe de novo a via da síntese de nucleotídeo guanosina, que é primordial para proliferação dessas células.

Genérico. Micofenolato mofetil/Micofenolato sódico.

Nomes comerciais e apresentações. Cellcept® (cpr de 500 mg), Myfortic® (cpr de 180 ou 360 mg).

Usos. Profilaxia da rejeição no transplante renal, cardíaco ou hepático. Ainda com pouca evidência clínica de uso em glomerulopatias primárias e doenças autoimunes. Na nefropatia por lesões mínimas, pode ser usado com redução do uso de corticoide. Tem sido usado em glomerulopatias refratárias ao tratamento convencional.

Contraindicação. Hipersensibilidade aos componentes da fórmula.

Posologia

- *Adultos*. Transplante renal: 1 g, 2x/dia, ou 720 mg, 2x/dia, iniciando, assim que possível, após o transplante. Transplante cardíaco ou hepático: 1,5 g, 2x/dia.
- *Crianças*. Transplante renal: 600 mg/m^2, 2x/dia (máx. de 1.000 mg/dia).
- Há bioequivalência da dose de 500 mg de micofenolato mofetil e 360 mg de micofenolato sódico.

Modo de administração. VO. Os comprimidos devem ser ingeridos com o estômago vazio para evitar variações na absorção do medicamento. No entanto, em pacientes com transplante renal estáveis, pode ser administrado com alimentos.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção:* é adequada a partir do TGI.
- *Pico plasmático:* 1,5-2 h.
- *Biodisponibilidade:* Myfortic®: 72%; Cellcept®: 94%.
- *Biotransformação:* o ácido micofenólico (MPA) é metabolizado (metabólito ativo) no fígado, sendo convertido por glicuronidação à ácido micofenólico glicuronídeo (MPAG).
- *Ligação a proteínas plasmáticas:* 97% para o MPA; 82% para o MPAG.
- *Meia-vida:* para o Cellcept® é de 18 h; para o Myfortic®, de 8-16 h.

- *Eliminação:* urina.

Ajuste para função hepática e renal. Não é necessário ajuste na IH. Monitorar cuidadosamente em pacientes com DCE < 25mL/min imediatamente após o transplante. Dose suplementar após a diálise não é necessário.

Efeitos adversos. São muito comuns: hipertensão arterial, hipotensão arterial, edema, taquicardia, dor, cefaleia, insônia, febre, tontura, ansiedade, *rash*, hiperglicemia, hipercolesterolemia, hipocalemia, hipocalcemia, hipomagnesemia, hipercalemia, dor abdominal, náusea, diarreia, constipação, vômito, anorexia, dispepsia, infecções do trato urinário, leucopenia, leucocitose, anemia hipocrômica, trombocitopenia, alteração das enzimas hepáticas, ascite, aumento da creatinina, dispneia, tosse, infecções do trato respiratório, alterações pulmonares. Menos comuns são: angina, arritmias, trombose, depressão, convulsão, confusão, tremor, derrame pericárdico, insuficiência cardíaca congestiva (ICC), hepatite, colestase, acidose.

Interações. A sua absorção está reduzida com a administração concomitante de antiácidos. A eficácia dos contraceptivos orais pode ser reduzida. Evitar a administração de vacinas, pois a sua eficácia pode ser reduzida. Os níveis de aciclovir, valaciclovir, ganciclovir e valganciclovir podem aumentar por competição da secreção tubular do micofenolato com essas drogas.

Gestação e lactação. Categoria de risco D na gestação. A secreção no leite materno é desconhecida, não recomendado na lactação.

Comentários

- Utilizar com ciclosporina e corticosteroides.
- Usar com cautela na úlcera péptica, pois há um maior risco de sangramento.
- Risco aumentado de desenvolver malignidades e infecções graves, inclusive reativação de foco latente de tuberculose.
- Monitorar leucopenia semanalmente no primeiro mês; 1x a cada 15 dias, no segundo e no terceiro mês; após, 1x/mês até o primeiro ano de tratamento.

Azatioprina

Antagoniza o metabolismo das purinas e pode inibir a síntese de DNA, RNA e proteínas, interferindo no metabolismo celular e inibindo a mitose.

Nomes comerciais. Imunen®, Imuran®, Imussuprex®.

Apresentação. Cpr de 50 mg.

Usos. Profilaxia da rejeição do transplante renal, artrite reumatoide ativa, nefrite lúpica e várias glomerulopatias.

Contraindicação. Hipersensibilidade aos componentes da fórmula.

Posologia

- *Transplante*: iniciar com 3-5 mg/kg, 1x/dia; manutenção: 1-3 mg/kg, 1x/dia, em dose única diária.
- *Artrite reumatoide*: iniciar com 1 mg/kg, 1x/dia, ou a mesma dose em duas doses divididas por 6-8 semanas; aumentar 0,5 mg/kg a cada 4 semanas, até obter resposta clínica ou até 2,5 mg/kg/dia.
- *Nefrites*: 2 mg/kg/dia para dose de ataque.

Modo de administração. VO. Os comprimidos devem ser ingeridos após as refeições.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção:* é rápida a partir do TGI.
- *Pico plasmático:* 1-2 h.
- *Biotransformação:* metabolismo hepático, formando mercaptopurina.
- *Ligação a proteínas plasmáticas:* ~30%.

- *Meia-vida:* 0,7-3 h para a mercaptopurina.
- *Eliminação:* urina (na forma de metabólitos).

Ajuste para função hepática e renal. Usar com cautela na IH.
DCE 10-50 mL/min: administrar 75% da dose diária.
DCE < 10mL/min: administrar 50% da dose diária.
É removida na hemodiálise; assim, deve-se administrá-la após esse procedimento.
Efeitos adversos. Depressão medular, leucopenia, plaquetopenia, anemia, aumento da suscetibilidade a infecções, hepatotoxicidade, pancreatite, náusea, vômito, diarreia, febre, calafrios, erupção cutânea, retinopatia, mialgia, alopecia, artrite, pneumonite intersticial.
Interações. O alopurinol pode aumentar os seus níveis (reduzir a dose em 1/3-1/4 da dose habitual). O uso com inibidor da enzima conversora da angiotensina I (IECA) pode induzir anemia e leucopenia. Os efeitos da varfarina podem ser diminuídos.
Gestação e lactação. Categoria de risco D na gestação. É secretada no leite materno, não recomendada na lactação.

Comentários

- Deve-se monitorar a função hematológica.
- Toxicidade gastrintestinal pode ocorrer nas primeiras semanas, mas é reversível.
- Tem potencial mutagênico.

Ciclofosfamida

É um agente alquilante que previne a divisão celular por ligação ao DNA e inibição da sua síntese.
Nomes comerciais. Cycram®, Genuxal®.
Apresentações. Fr-amp de 200 ou 1.000 mg; drg de 50 mg.
Usos. Profilaxia da rejeição de transplantes renais, cardíacos, hepáticos e de medula óssea; granulomatose de Wegener, síndrome nefrótica, distúrbios reumatológicos graves, LES, nefrite lúpica, anemia hemolítica autoimune, púrpura trombocitopênica trombótica, macroglobulinemia, hemossiderose pulmonar idiopática; leucemias agudas e crônicas, carcinomas, linfomas, micose fúngica avançada, sarcoma de Ewing, osteossarcoma e sarcoma de tecidos moles, tumores de células germinativas de ovário.
Contraindicações. Gestação, depressão medular.

Posologia

O esquema de administração varia de acordo com diferentes protocolos.

- *Adultos*. Oral: 50-100 mg/m² como terapia contínua ou 400-1.000 mg/m² em doses divididas durante 4-5 dias como terapia intermitente. EV, dose única: 400-1.800 mg/m² (30-50 mg/kg) por curso de tratamento (1-5 dias), que pode ser repetido em intervalos de 2-4 semanas. EV, doses diárias contínuas: 60-120 mg/m² (1-2,5 mg/kg) por dia.

Modo de administração. VO, os comprimidos devem ser administrados durante ou após as refeições. A formulação parenteral é para uso EV (infusão por, pelo menos, 1 h). Diluir 100 mg com SG 5% ou SF 0,9% até completar 250 mL (concentração de 0,4 mg/mL).

Parâmetros farmacocinéticos

- *Pico plasmático:* aproximadamente em 1 h.
- *Biodisponibilidade:* > 75%.
- *Biotransformação:* metabolismo hepático, formando metabólitos ativos.
- *Ligação a proteínas plasmáticas:* 10-56%.
- *Meia-vida:* 4-8 h.

- *Eliminação:* urina (30% na forma de droga inalterada, 85-90% na forma de metabólitos).

Ajuste para função hepática e renal. Com nível sérico de bilirrubina 3,1-5 mg/dL ou ALT/AST > 3x o valor superior normal: reduzir a dose para 75% da dose usual. Bilirrubina > 5 mg/dL: não utilizar. A farmacocinética da ciclofosfamida não é significativamente alterada na presença de IH. DCE < 10 mL/min: reduzir a dose para 75% da dose usual. A fração da dose eliminada durante a hemodiálise ou diálise peritoneal é de 30-60%. É moderadamente dialisada. Deve-se administrar 50% da dose após hemodiálise.

Efeitos adversos. Os mais comuns são alopecia, infertilidade, amenorreia, náusea, vômito, anorexia, diarreia, mucosite, estomatite, cistite hemorrágica aguda, leucopenia, anemia, trombocitopenia. Menos comumente, podem ocorrer *flush* facial, cefaleia, *rash*, síndrome da secreção inapropriada do hormônio antidiurético, necrose tubular renal, congestão nasal, disfunção ventricular, reações anafiláticas, icterícia, hepatite, hipo ou hiperpotassemia, hiperuricemia, cardiotoxicidade (em altas doses), miocardite, fibrose pulmonar, neoplasias.

Interações. O alopurinol pode aumentar o risco de depressão medular e elevar os níveis dos metabólitos da ciclofosfamida a valores tóxicos. A ciclofosfamida pode aumentar a atividade da succinilcolina. O cloranfenicol aumenta a meia-vida e o risco de toxicidade com ciclofosfamida. Carbamazepina, nevirapina, fenobarbital, fenitoína e rifampicina podem aumentar os níveis do seu metabólito ativo. A ciclofosfamida pode reduzir os níveis de digoxina. Desipramida, paroxetina e sertralina podem diminuir os efeitos da ciclofosfamida. Antifúngicos azólicos, ciprofloxacino, eritromicina, diclofenaco, doxiciclina, claritromicina, isoniazida, nefazodona, nicardipina, inibidores de protease, quinidina e verapamil podem reduzir os seus níveis/efeitos.

Gestação e lactação. Categoria de risco D na gestação. É secretada no leite materno, sendo, assim, contraindicada na lactação.

Comentários

- Controlar eletrólitos, hemograma, ureia/creatinina, ácido úrico, transaminases, tempo de tromboplastina parcial ativado (TTPa), exame de urina.
- Reduzir a dose para 33-50% se ocorrer depressão medular.
- Usar Mesna® (300 mg/m^2 nas horas 0 e 4) para a prevenção de cistite hemorrágica.

Metotrexato

Antimetabólito do folato que inibe a síntese de DNA.

Nomes comerciais. Biometrox®, Fauldmetro®, Metrexato®, Miantrex CS®, Reutrexato®, Tecnomet®.

Apresentações. Cpr ou cps de 2,5 mg; fr-amp de 2 mL com 50 mg; fr-amp de 20 mL com 500 mg; fr-amp de 10 mL com 1.000 mg.

Usos. Artrite reumatoide refratária a outros tratamentos; psoríase; neoplasia trofoblástica; leucemias; osteossarcomas, sarcomas de tecidos moles; linfomas; carcinoma de mama, pulmão, bexiga e epidermoide de cabeça e pescoço; doença inflamatória intestinal.

Contraindicações. Disfunção hepática ou renal graves, gestação, lactação, pacientes com artrite reumatoide ou psoríase com supressão da medula óssea, AIDS, discrasias sanguíneas (anemia significativa, trombocitopenia, leucopenia), doença hepática alcoólica.

Posologia

- *Artrite reumatoide*: 7,5 mg, 1x/semana, ou 3 doses de 2,5 mg com intervalos de

12 h por semana; dose máxima semanal de 20 mg.

- *Psoríase*: 2,5-5 mg/dose, VO, a cada 12 h, por 3 doses, semanalmente IM: 10-25 mg, 1x/semana.
- *Neoplasias*: varia de 30-40 mg/m²/semana a 100-12.000 mg/m², EV, dependendo da neoplasia.
- Doses de metotrexato entre 100-500 mg/m² podem requerer o uso de leucovorina. Doses maiores que 500 mg/m² requerem uso de leucovorina (EV, IM ou VO): 10-15 mg/m² a cada 6 h, por 8 ou 10 doses, iniciando 24 horas depois de iniciar a infusão do metotrexato.

Modo de administração. VO. A formulação parenteral é para uso EV ou IM. A aplicação EV deve ser em *bolus* ou infusão por até 48 horas. Deve ser tomado de estômago vazio, 1 h antes ou 2 h depois das refeições. Pode ser diluído em solução glicosalina, fisiológica ou glicosada.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção:* é rápida a partir do TGI, mas incompleta em altas doses; a IM é completa.
- *Biotransformação:* < 10% são metabolizados.
- *Ligação a proteínas plasmáticas:* 50%.
- *Meia-vida:* 3-10 h para baixas doses; 8-12 h para altas doses.
- *Eliminação:* urina (44-100%) e fezes em pequenas quantidades.

Ajuste da dose conforme função hepática e renal

Insuficiência hepática

- Bilirrubina 3,1-5 mg/dL ou AST > 180 unidades: reduzir a dose para 75% da dose usual.
- Bilirrubina > 5 mg/dL: não utilizar.

Insuficiência renal

- DCE 61-80 mL/min: reduzir a dose para 75% da dose usual.
- DCE 51-60 mL/min: reduzir a dose para 50% da dose usual.
- DCE 10-50 mL/min: reduzir a dose para 30-50% da dose usual.
- DCE <10 mL/min: evitar o uso.
- Não é necessário dose suplementar após a hemodiálise a diálise peritoneal.

Efeitos adversos. Os mais comuns incluem cefaleia, rigidez de nuca, vômito, febre, leucopenia, trombocitopenia (pico no 10º dia), encefalopatia desmielinizante, convulsões, sonolência, anemia megaloblástica, calafrios, hiperuricemia, defeitos na espermatogênese e oogênese, estomatite, mucosite, glossite, gengivite, diarreia, anorexia, perfuração intestinal, nefropatia, disfunção renal, faringite, vasculite, alopecia, *rash*, fotossensibilidade, alterações de pigmentação da pele, visão borrada, diabete melito, cistite, cirrose, artralgia, pneumonite, hepatotoxicidade, infecções graves, linfoma, inapetência, queda de cabelo.

Interações. O uso com anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) tem sido associado à grave depressão da medula óssea. Salicilatos, penicilinas, sulfonamidas, tetraciclinas, colestiramina, ciclosporina, probenecida podem aumentar os níveis de metotrexato. Agentes hepatotóxicos (azatioprina, sulfassalazina) podem potenciar os seus efeitos. A administração concomitante com ciclosporina pode aumentar os efeitos e a toxicidade de cada um. O uso de vacinas pode resultar em infecção. Corticosteroides têm sido implicados na redução da entrada de metotrexato nas células leucêmicas. Evitar o consumo de etanol (pode estar associado ao aumento da injúria hepática). O metotrexato pode aumentar os níveis de teofilina. O uso concominante de vacina de vírus vivo pode levar a infecções pelas vacinas. O folato pode diminuir a resposta da droga.

Gestação e lactação. Morte fetal ou efeitos teratogênicos podem ocorrer. Catego-

ria de risco X na gestação. A concepção deve ser evitada pelo menos 3 meses após o tratamento para os homens e após um ciclo ovulatório para as mulheres. É secretado no leite materno, sendo contraindicado na lactação. É contraindicado em mulheres grávidas com psoríase ou com artrite reumatoide.

Comentários

- Medicamento carcinogênico e teratogênico.
- Estocar em temperatura ambiente protegido da luz. A ingestão de alimentos pode diminuir a absorção do metotrexato, principalmente os lácteos.
- Hidratação e alcalinização da urina podem prevenir a precipitação do metotrexato ou de seus metabólitos nos túbulos renais.
- Monitoração: controle laboratorial com nível sérico da droga, hemograma, plaquetas, transaminases, fosfatase alcalina, bilirrubinas, desidrogenase lática, eletrólitos, ureia e creatinina. Monitorar função hepática e medula óssea quando usado em grande dose. No uso prolongado (especialmente na artrite reumatoide e psoríase), fazer uma biópsia hepática basal e repetir a cada 1-1,5 g de dose cumulativa, contagem de leucócitos e plaquetas a cada quatro semanas, creatinina e função hepática a cada 3-4 meses, raio X de tórax.

OUTROS AGENTES

Mesalazina

É o composto ativo da sulfassalazina. Acredita-se que seja um modulador local dos mediadores inflamatórios. Derivado do ácido 5-aminossalicílico (5ASA).

Genérico e apresentações. Mesalazina (cpr revestidos de 800 mg), Mesalazina enema (envelope com 3 g + fr-diluente com 100 mL).

Nomes comerciais. Asalit®, Chron-ASA 5®, Mesacol®, Pentasa®.

Apresentações. Cpr de 400, 500 e 800 mg; envelope com 3 g + fr-diluente com 100 mL; supositório com 250, 500 ou 1.000 mg.

Usos. Tratamento dos sintomas leves a moderados da colite ulcerativa e manutenção da sua remissão. Os supositórios de mesalazina também são utilizados no tratamento de retocolite distal, como nas proctites e proctossigmoidites.

Contraindicações. Hipersensibilidade aos salicilatos, à sulfassalazina e a outros componentes da fórmula.

Posologia

- *Tratamento da colite ulcerativa*: 2.400-4.800 mg/dia em doses divididas.
- *Manutenção da remissão*: 1.200-2.400 mg/dia. Supositórios: 250 mg, 2-4x/dia; 500 mg, até 3x/dia; 1.000 mg, 1x/dia. Enema: 1-4 g, ao deitar, até o dia seguinte.

Modo de administração. VO. Na administração retal, tentar manter os supositórios por pelo menos 3 h.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção:* aproximadamente 28-30% da droga é absorvida após administração oral; a absorção retal é variável e dependente do pH retal, sendo de aproximadamente 10-20%.
- *Pico plasmático:* 4-7 h.
- *Biotransformação:* metabolismo hepático e via TGI a ácido acetil-5-salicílico.
- *Ligação a proteínas plasmáticas:* ~80% para o ácido acetil-5-salicílico.
- *Meia-vida:* 5-10 h para o seu metabólito.
- *Eliminação:* urina (metabólitos) e fezes (< 2%).

Ajuste para função hepática e renal. Usar com cautela em pacientes com disfunção hepática ou renal.
Efeitos adversos. Os mais comuns incluem cefaleia, dor abdominal, eructação, faringite, dor torácica, edema periférico, calafrios, febre, insônia, mal-estar, ansiedade, fraqueza, *rash*, prurido, acne, constipação, diarreia, dispepsia, flatulência, náusea, vômito, artralgia, hipertonia, mialgia, artralgia, conjutivite, sintomas gripais, diaforese. Menos comuns são: pericardite, derrame pericárdico, dor torácica, miocardite, alterações do ECG, pneumonia intersticial, asma, sinusite, pleurite, alveolite fibrosante, pancreatite, hepatite, icterícia, nefrite intersticial, agranulocitose, anemia aplásica, plaquetopenia.
Interações. Reduz a biodisponibilidade da digoxina. A mesalazina pode aumentar o risco de mielossupressão da azatioprina.
Gestação e lactação. Categoria de risco B na gestação. A secreção no leite materno é desconhecida; usar com cautela na lactação.

Sulfassalazina

Atua localmente no cólon diminuindo a resposta inflamatória, interferindo na síntese de prostaglandina. Seu derivado é a mesalazina. Derivado do ácido 5-aminosalicílico (5ASA).
Nome comercial. Azulfin®.
Apresentação. Cpr de 500 mg e cpr revestidos de 500 mg.
Usos. Retocolite ulcerativa, artrite reumatoide.
Contraindicações. Obstrução do trato gastrintestinal ou urinária, porfiria, hipersensibilidade à sulfassalazina, às sulfonamidas ou aos salicilatos.

Posologia

- *Retocolite ulcerativa*: dose inicial de 1 g, 3-4x/dia; manutenção com 2 g em doses divididas; em pacientes com significativos efeitos no TGI, iniciar com 0,5-1 g/dia. A dose pediátrica aos 2 anos de idade na retocolite ulcerativa é de 40-60 mg/kg/dia, divididos em 3-6 doses, com dose de manutenção de 20-30 mg/kg/dia, divididos em 4 doses.
- *Artrite reumatoide*: VO: dose incial de 0,5-1 g/dia, aumentando semanalmente até a dose de manutenção de 2 g/dia, divididos em 2 doses; máximo: 3 g/dia (se resposta a 2 g/dia for inadequada depois de 12 semanas de tratamento). Na artrite reumatoide infantil, em crianças de 6 anos de idade: 30-50 mg/kg/dia, divididos em 2 doses; iniciar com $^1/_4$ a $^1/_3$ da dose de manutenção esperada, aumentando semanalmente até chegar ao máximo de 2 g/dia.

Modo de administração. VO. Administrar com alimentos e com um copo de água para reduzir os efeitos no TGI.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção:* 10-15% é absorvido no intestino delgado na forma de droga inalterada. O restante sofre metabolização na flora colônica intestinal, sendo os metabólitos absorvidos pela circulação sistêmica e, a seguir, biotransformados a nível hepático.
- *Meia-vida:* 5,7-10 h.
- *Eliminação:* urina (como droga inalterada e na forma de metabólitos).

Ajuste para função hepática e renal. Evitar o uso na IH. DCE 10-30 mL/min: administrar dose usual 2x/dia. DCE < 10mL/min: administrar dose usual 1x/dia.
Efeitos adversos. Os mais comuns são cefaleia, fotossensibilidade, anorexia, náusea, vômito, diarreia, distensão abdominal, oligospermia reversível. Menos comumente, podem ocorrer alopecia, anafilaxia, anemia aplásica, ataxia, cris-

talúria, depressão, necrose epidermoide, alucinações, anemia hemolítica, hepatite, nefrite intersticial, icterícia, *rash*, urticária, febre.

Interações. Os níveis de hidantoína e ciclosporina podem aumentar. Os efeitos de tiopental, hipoglicemiantes orais e anticoagulantes orais podem ser aumentados. O risco de mielossupressão é aumentado com azatioprina e mercaptopurina. Também pode aumentar a toxicidade do metotrexato. O risco de trombocitopenia pode aumentar com os diuréticos tiazídicos. Diminui os efeitos do ferro, da digoxina e do PABA. Potencializa os efeitos dos agentes uricosúricos.

Gestação e lactação. Categoria de risco B/D (a termo) na gestação. É secretado no leite materno; usar com cautela na lactação.

Comentários

- A sulfassalazina pode prejudicar a absorção de folato; considerar a suplementação de folato 1 mg/dia.
- Utilizar com cautela em pacientes com alterações hematológicas.
- Utilizar com cautela em pacientes com história de asma.

REFERÊNCIAS

Abou Ayache R, Thierry A, Bridoux F, Bauwens M, Belmouaz M, Desport E, et al. Long-term maintenance of calcineurin inhibitor monotherapy reduces the risk for squamous cell carcinomas after kidney transplantation compared with bi-or tritherapy. Transplant Proc. 2007;39(8):2592-4.

Ali EN, Healy BC, Stazzone LA, Brown BA, Weiner HL, Khoury SJ. Daclizumab in treatment of multiple sclerosis patients. Mult Scler. 2009;15(2):272-4.

Augustine JJ, Hricik DE. Steroid sparing in kidney transplantation: changing paradigms, improving outcomes, and remaining questions. Clin J Am Soc Nephrol. 2006;1(5):1080-9.

Beer A, Mies S, Kalil J, Raia S. Drogas Utilizadas em transplante para controle de rejeição. In: Silva P. Farmacologia. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1998. p. 480-5.

Choi MJ, Eustace JÁ, Gimenez LF, Atta MG, Scheel PJ, Sothinathan R, et al. Micophenolate mofetil treatment for primary glomerular diseases. Kidney Int. 2002;61(3):1098-114.

Costa, A.F.; Picon, P.; Amaral, J.M.; Manfro, R.C.; Beltrame, A. Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas-medicamentos especiais. In: Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Assistência à Saúde. Portaria SAS/MS nº 221, 01 de abril de 2002. Brasília, DF: Autor; 2002. p. 577-97.

Diekmann F, Campistol JM, Saval N, Gutiérrez-Dalmau A, Arellano EM, Crespo M, et al. Sequential quadruple immunosuppression including sirulimus in extended criteria and nonheartbeating donor kidney transplantation. Transplantation. 2007;84(3):429-32.

DOREA, E. Fármacos Imunossupressores. In: Silva P. Farmacologia. 5th ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1998. p. 470-9.

Fauci B, Isselbacher W, Martin K, Longo DL. Diálise e Transplante no tratamento da insuficiência renal. In: Harrison TR, Fauci AS. Medicina interna 14. ed. Rio de Janeiro: MacGraw-Hill; 1998. p. 1627-9.

Fernández A, Martins J, Villafruela JJ, Marcén R, Pascual J, Tato A, et al. Variability of mycophenolate mofetil trough level in stable kidney transplant patients. Transpl Proc. 2007;39(7):2185-6.

Gallon LG, Winoto J, Leventhal JR, Parker MA, Kaufman DB. Effect of prednisone as part of maintenance immunosuppression on long-term renal transplant function. Clin J Am Soc Nephrol. 2006;1(5):1029-38.

Giessing M, Muller D, Winkelmann B, Roigas J, Loening SA. Kidney transplantation in children and adolescents. Transpl Proc. 2007;39(7):2197-201.

Gustafsson F, Ross HJ, Delgado MS, Bernabeo G, Delgado DH. Sirulimus-based immunosuppression after cardiac transplantation: predictors of recovery from calcineurin inhibitor-induced renal dysfunction. J. Heart Lung Transpl. 2007;26(10):998-1003.

Hernández D, Miquel R, Porrini A, González-Posada JM, Hortal L, et al. Randomized controlled study comparing reduced calcineurin inhibitor exposure versus standard cyclosporine-based immunosuppression. Transplant. 2007;84(6):706-14.

House AA, Elmestiri M, Denesyk K, Muirhead N, Rehman F, et al. Apparent low absorbers of cyclosporine microemulsion have higher requirements for tacrolimus in renal transplantation. Clin Transpl. 2007;21(4):518-22.

Huang E, Cho YW, Hayashi R, Bunnapradist S. Alemtuzuman induction in deceased donor kidney transplantation. Transplant. 2007;84(7):821-8.

Krenky AM, Vicenti F, Bennett WM. Immunomodutors. In: Brunton L, Lazo J, Parker K, editors. Goo-

dman & Gilman the pharmacological basis of therapeutics. 11th ed. New York: McGraw-Hill; 2006. p. 1405-32.

Kyllönen LE, Eklund BH, Pesonen EJ, Salmela KT. Single bolus antithymocyte globulin versus basiliximab induction in kidney transplantation with cyclosporine triple immunosupression: efficacy and safety. Transplant. 2007;84(1):75-82.

Lima MJV, Costa G. Immunosuppresion. In: PEREIRA WA. Manual de transplantes de órgãos e tecidos. 2nd ed. Rio de Janeiro: MEDSI; 2000. p. 71-94.

Onrust SV, Viseman LR. Basiliximab. Drugs. 1999;57(2): 207-13.

Papaliodis GN, Chu D, Foster CS. Treatment of ocular inflammatory disorders with daclizumab. Ophthalmology. 2003;110(4):786-9.

Raichlin E, Khalpey Z, Kremers W, Frantz RP, Rodeheffer RJ, Clavell AL, et al. Replacement of calcineurin-inhibitors with sirolimus as primary immunosuppression in stable cardiac transplant recipients. Transplant. 2007;84(4):467-74.

Rommer OS, Stüve O, Goertsches R, Mix E, Zettl UK. Monoclonal antibodies in the therapy of multiple sclerosis: an overview. J Neurol. 2008;55(6):28-35.

Ruggenenti P, Perico N, Gotti E, Cravedi P, D'Agati V, Gagliardini E, et al. Sirulimus versus cyclosporine therapy increases circulating regulatory T cells, but does not protect renal transplant patients given alemtuzumab induction from chronic allograft injury. Transplant. 2007;84(8):956-64.

Schwartz JJ, Ishitani MB, Weckwerth J, Morgenstern B, Milliner D, Stegall MD. Decreased incidence of rejection in adolescent kidney transplant recipients using antithymocyte induction and triple immunosuppresion. Transplant. 2007;84(6):715-21.

Sepe V, Libetta C, Giuliano MG, Adamo G, Dal Canton A. Micophenolate mofetil in primary glomerulopathies. Kidney Int. 2008;73(2):154-62.

Shapiro R, Ellis D, Tan HP, Moritz ML, Basu A, Vats AN, et al. Alemtuzumab pre-conditioning with tacrolimus monotherapy in pediatric renal transplantation. Am J Transplant. 2007;7(12):2736-8.

Shapiro R, Young JB, Milford EL, Trotter JF, Bustami RT, Leichtman AB. Immunosuppression: evotuin in pratice and trends, 1993-2003. Am J Transplant. 2005;5(2):874-86.

Snell GI, Westall GP. Immunosuppression for lung transplantation: evidence to date. Drugs. 2007;67(11):1531-9.

Stassen PM, Kallenberg CGM, Stegeman CA. Use of mycophenolate acid in non-transplant renal diseases. Nephrol Dial Transplant. 2007;22(4):1013-9.

56 RELAXANTES MUSCULARES

Rafael Mendonça da Silva Chakr
Pedro Schestatsky

Os relaxantes musculares são medicamentos cuja ação principal é diminuir o tônus da musculatura esquelética. Dessa forma são capazes de aliviar contraturas musculares dolorosas do dia a dia e espasticidade decorrente de lesão do sistema nervoso central (SNC), tais como acidente vascular encefálico, compressão medular, esclesose múltipla, entre outros. Os benzodiazepínicos apresentam propriedade relaxante muscular, e o seu uso com essa finalidade é comum na prática clínica (esses fármacos serão abordados no Capítulo 49, "Ansiolíticos e hipnóticos"). Os outros fármacos miorrelaxantes, citados a seguir, não apresentam uniformidade no seu mecanismo de ação. Em alguns casos, esse mecanismo permanece desconhecido.

O **baclofeno** é o relaxante muscular mais útil para a espasticidade na esclerose lateral amiotrófica, agindo como agonista dos receptores GABA-B no SNC.

O **carisoprodol** é mais utilizado para o espasmo muscular agudo, devendo ser utilizado por pouco tempo, uma vez que está implicado na dependência química.

A **orfenadrina** é um dos agentes mais populares entre a classe médica e os pacientes, podendo ser encontrado sob várias associações. Seu uso é destinado aos espasmos musculares agudos, tendo ação anti-histamínica concomitante.

A **tizanidina** é um relaxante muscular com ação central, agonista dos receptores 2-adrenérgicos, utilizada principalmente na espasticidade. Acredita-se que ela induza uma inibição pré-sináptica dos neurônios motores ao nível do corno anterior da medula.

Baclofeno

Nomes comerciais. Baclofen®, Baclon®, Lioresal®.

Apresentação. Cpr de 10 mg.

Usos. Espasticidade dos músculos esqueléticos na esclerose múltipla; contraturas dolorosas.

Contraindicação. Hipersensibilidade aos componentes da fórmula.

Posologia. Iniciar com 5 mg, 3x/dia, e aumentar 5 mg/dose, a cada três dias, conforme a resposta clínica (máximo 80 mg/dia). Evitar a retirada súbita.

Modo de administração. VO, com as refeições.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção:* é rápida.
- *Início de ação*: 3-4 dias.
- *Pico de ação*: 5-10 dias.
- *Biotransformação*: metabolismo hepático (15%).

- *Ligação a proteínas plasmáticas*: 30%.
- *Meia-vida*: 3,5 h.
- *Eliminação*: urina e fezes (85% como droga inalterada).

Ajuste para função hepática e renal. Não é necessário ajuste nos pacientes com insuficiência hepática (IH). Não existem recomendações específicas de ajuste de dose nos pacientes com insuficiência renal (IR). No entanto, doses baixas são recomendadas nos pacientes em hemodiálise.

Efeitos adversos. Mais comuns: tontura, vertigem, distúrbios psiquiátricos, insônia, ataxia, hipotonia, fala arrastada, fraqueza muscular. Menos comuns: hipotensão, cefaleia, confusão, *rash*, constipação, náusea, anorexia, poliúria, noctúria, hematúria, impotência, palpitação, síncope e retenção urinária.

Interações. Foram descritos efeitos aditivos com outros depressores do SNC. Não foram identificadas interações medicamentosas com outros fármacos. Evitar o consumo de álcool pelo risco de depressão do SNC.

Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação. É secretado em pequenas quantidades no leite materno, possibilitando seu uso durante a lactação.

Comentários

- Usar com cautela nos pacientes com história de convulsões e disfunção renal.

Carisoprodol

Nomes comerciais. Algi dorserol® (associado com cafeína e paracetamol), Algi tanderil® (associado com cafeína, paracetamol e diclofenaco), Beserol® (associado com cafeína, paracetamol e diclofenaco), Cedrilax® (associado com cafeína, paracetamol e diclofenaco), Dorilax® (associado com cafeína e paracetamol), Infralax® (associado com cafeína, paracetamol e diclofenaco), Mio-citalgan® (associado com cafeína, paracetamol e vitaminas do complexo B), Mioflex® (associado com paracetamol e fenilbutazona), Mioflex A® (associado com cafeína, paracetamol e diclofenaco), Mionevrix® (associado com cianocobalamina, dipirona, piridoxina e tiamina), Tandene® (associado com cafeína, paracetamol e diclofenaco), Tanderalgin® (associado com cafeína, paracetamol e diclofenaco), Tandriflan® (associado com cafeína, paracetamol e diclofenaco), Tandrilax® (associado com cafeína, paracetamol e vitaminas do complexo B), Tandrotamol® (associado com cafeína e diclofenaco), Torsilax® (associado com cafeína, paracetamol e diclofenaco), Trilax® (associado com diclofenaco e paracetamol).

Apresentações. Cpr de 125 ou 150 mg de carisoprodol, em geral associado com 300 mg de paracetamol, 30 mg de diclofenaco e/ou 50 mg de cafeína.

Usos. Espasmos musculares dolorosos, dor musculoesquelética.

Contraindicação. Porfiria aguda intermitente.

Posologia. 1 cpr, 3-4x/dia (máximo de 2 cpr, 3-4x/dia).

Modo de administração. VO, com alimentos para reduzir o desconforto gastrintestinal.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Início de ação*: ~30 min.
- *Duração de ação*: 4-6 h.
- *Biotransformação*: metabolismo hepático, com a formação de metabólito ativo (meprobamato).
- *Meia-vida*: 2,4 h; meprobamato: 8 h.
- *Eliminação*: urina (na forma de metabólito).

Ajuste para função hepática e renal. Usar com cautela na IH e na IR.

Efeitos adversos. Sonolência, tontura, confusão mental, náusea, vômito, pirose, desconforto abdominal, constipação,

diarreia, taquicardia, distúrbios da visão, tremor, dermatite, angioedema.

Interações. Álcool, drogas psicotrópicas e agentes depressores do SNC podem potencializar o risco de toxicidade. Inibidores da enzima CYP2C19 (delavirdina, fluvoxamina, fluconazol, genfibrozila, isoniazida, omeprazol e ticlopidina) podem aumentar os níveis séricos de carisoprodol. Evitar consumo de álcool concomitante.

Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação. É secretado em altas concentrações no leite materno, não recomendado na lactação.

Comentários

- Usar com cautela em pacientes com depressão do SNC.
- Evitar o uso por mais de 10 dias em função dos riscos de tolerância e dependência com o uso continuado.

Ciclobenzaprina

Nomes comerciais. Cizax®, Dolamin flex® (associado com 125 mg de cloridrato de lisina), Miosan®, Mirtax®.

Apresentações. Cpr revestidos de 5 e 10 mg.

Usos. Espasmo muscular associado à dor aguda com origem no sistema musculoesquelético, fibromialgia.

Contraindicações. Uso de fármacos inibidores da monoaminoxidase (IMAOs) nos últimos 14 dias, hipertireoidismo, arritmias, bloqueio de ramo, insuficiência cardíaca congestiva (ICC), fase aguda pós-infarto agudo do miocárdio (IAM), glaucoma e retenção urinária.

Posologia. Iniciar com 5 mg, 3x/dia, podendo ser aumentado para 10 mg, 3x/dia, se necessário.

Modo de administração. VO. Administrar sempre no mesmo horário do dia.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção:* é completa.
- *Início de ação*: ~1 h.
- *Duração de ação*: 12-24 horas.
- *Biotransformação*: metabolismo hepático, podendo passar por circulação êntero-hepática.
- *Biodisponibilidade*: 33-55%.
- *Meia-vida*: 8-37 h.
- *Eliminação*: urina (metabólitos inativos) e fezes (inalterada).

Ajuste para função hepática e renal. Na IH moderada, usar no máximo 5 mg, 3x/dia; uso não recomendado na IH grave. Não há necessidade de ajuste da dose na IR leve/moderada.

Efeitos adversos. Comuns: sonolência, tontura e boca seca. Menos comuns: fadiga, confusão, cefaleia, irritabilidade, nervosismo, dor abdominal, constipação, diarreia, dispepsia, náusea, fraqueza muscular, visão borrada. Raros: angioedema, anafilaxia, colestase, hepatite, depressão, síncope, convulsão, taquicardia, hipotensão e retenção urinária.

Interações. Devido à similaridade da ciclobenzaprina com os antidepressivos tricíclicos, seu uso combinado pode acarretar potencialização dos efeitos anticolinérgicos, tais como boca seca, retenção urinária, constipação e confusão mental. Evitar o uso de álcool ou de outros depressores do SNC pelo risco de sedação excessiva. O uso com tramadol pode aumentar o risco de convulsão. A toxicidade pode ser aumentada com o uso de outros agentes com propriedades anticolinérgicas.

Gestação e lactação. Categoria de risco B na gestação. A secreção no leite materno é desconhecida, sendo seu uso desaconselhável na lactação.

Comentários

- Evitar o uso por mais de 2-3 semanas, exceto em doses baixas (5-10 mg/dia).
- Segurança e eficácia não estabelecidas em indivíduos menores de 15 anos.

Clorzoxazona

Nome comercial. Paralon® (associado com 300 mg de paracetamol).
Apresentação. Cpr de 200 mg.
Usos. Espasmo muscular e dor aguda associada ao sistema musculoesquelético.
Contraindicação. Hipersensibilidade aos componentes da fórmula.
Posologia. Iniciar com 200-400 mg, 3-4x/dia, e reduzir para 200 mg, 2-3x/dia (máximo de 600 mg, 4x/dia).
Modo de administração. VO.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção:* é rápida.
- *Início de ação*: ~1 h.
- *Pico de ação*: 6-12 h.
- *Biotransformação*: metabolismo hepático.
- *Eliminação*: urina (na forma de metabólitos).

Ajuste para função hepática e renal. Uso não recomendado na IH. Não há necessidade de ajuste da dose na IR leve/moderada.
Efeitos adversos. Sonolência, tontura, náusea, vômito, hepatotoxicidade.
Interações. Os efeitos depressores do SNC de outros agentes podem ser potencializados com o uso de clorzoxazona. Dissulfiram, isoniazida e miconazol podem elevar os níveis séricos da clorzoxazona.
Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação. A secreção no leite materno é desconhecida, sendo seu uso desaconselhável na lactação.

Comentários

- Monitorar as provas de função hepática periodicamente.

Orfenadrina

Genérico. Citrato de orfenadrina + dipirona sódica + cafeína.
Apresentação. Fr-gts de 20 mL com 35 + 300 + 50 mg/mL.
Nomes comerciais. Doralgex®, Dorflex®, Doricin®, Fenaflex®, Flexdor®, Miorrelax®, Relaflex®, Sedalex®.
Apresentações. Cpr de 35 mg de orfenadrina, 300 mg de dipirona e 50 mg de cafeína; gts com 35 mg de orfenadrina, 300 mg de dipirona e 50 mg de cafeína/mL.
Usos. Espasmos musculares dolorosos associados a condições agudas no sistema musculoesquelético.
Contraindicação. Hipersensibilidade aos componentes da fórmula.
Posologia. 1-2 cpr, 3-4x/dia; ou 30-60 gts, 3-4x/dia.
Modo de administração. VO.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Duração de ação*: 6 h.
- *Pico de ação*: 2-4 h.
- *Biotransformação*: metabolismo hepático.
- *Meia-vida*: 14-16 h.
- *Eliminação*: urina, principalmente.

Ajuste para função hepática e renal. Não há necessidade de ajuste da dose nos pacientes com IR e IH leves/moderadas.
Efeitos adversos. Tontura, cefaleia, ataxia, distúrbios da fala e da visão, agitação, alucinação, delírio, xerostomia, náusea, vômito, midríase, disfagia, diminuição do peristaltismo, arritmia, bradicardia, taquicardia, pele seca.
Interações. Inibidores da acetilcolinesterase (donepezila, galantamina, rivastigmina) podem diminuir o efeito da orfenadrina. Agentes anticolinérgicos (difenidramina, antidepressivos tricíclicos, fenotiazinas) podem aumentar seus efeitos adversos. Depressores do SNC podem ser potencializados pela orfenadrina.
Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação. A secreção no leite materno é desconhecida, sendo seu uso desaconselhável na lactação.

Tiocolquicósido

Nomes comerciais. Coltrax®, Muscoril®.
Apresentações. Cpr de 4 mg; amp de 2 mL com 4 mg.
Uso. Espasmos musculares dolorosos.
Contraindicação. Hipersensibilidade aos componentes da fórmula.
Posologia. Iniciar com 4 mg/dia e aumentar, se necessário, até 16 mg/dia em 2-4 tomadas. IM: 4-8 mg/dia.
Modo de administração. VO ou IM.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Pico de ação*: ~1 h.
- *Biotransformação*: metabolismo hepático.
- *Meia-vida*: 4 h.
- *Eliminação*: urina (inalterada) e fezes.

Ajuste para função hepática e renal. Não há necessidade de ajuste da dose na IR e IH leves/moderadas.
Efeitos adversos. Ansiedade, irritabilidade, agitação, excitação, tontura, diarreia, epigastralgia, prurido, urticária, broncoespasmo, anafilaxia, síncope.
Interações. Desconhecidas.
Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação. A secreção no leite materno é desconhecida, sendo seu uso desaconselhável na lactação.

Comentários

- Derivado da colchicina.

Tizanidina

Nome comercial. Sirdalud®.
Apresentação. Cpr de 2 mg.
Uso. Espasticidade muscular dolorosa.
Contraindicações. Hipersensibilidade aos componentes da fórmula, uso concomitante de amiodarona ou ciprofloxacino.
Posologia. 2-4 mg, 3x/dia (máximo de 36 mg/dia).
Modo de administração. VO. Sua absorção aumenta em 20% quando ingerida com alimentos.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Duração de ação*: 3-6 h.
- *Biotransformação*: metabolismo hepático.
- *Ligação a proteínas:* ~30%.
- *Biodisponibilidade:* ~40%.
- *Meia-vida*: 2 h.
- *Eliminação*: urina (60%) e fezes (20%).

Ajuste para função hepática e renal. Evitar o uso na IH; se for necessário, usar a menor dose possível e monitorar efeitos adversos, tais como hipotensão. Reduzir a dose na IR.
Efeitos adversos. Comuns: hipotensão, sonolência, tontura, xerostomia, fraqueza. Menos comuns: bradicardia, nervosismo, constipação, vômito, infecção do trato urinário, aumento das enzimas hepáticas, hepatite, hipotensão, alucinações.
Interações. Cetoconazol, norfloxacino, ofloxacina e rofecoxibe podem aumentar os níveis séricos da tizanidina. Evitar o consumo de álcool concomitante.
Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação. A secreção no leite materno é desconhecida, sendo seu uso desaconselhável na lactação.

Comentários

- Usar com cautela em idosos.

REFERÊNCIAS

Brunton LL, Lazo JS, Parker KL. Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 11th ed. New York: McGraw-Hill; 2006.

Fuchs FD, Wannmacher L, Ferreira MB. Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004.

Harris E. Kelley's textbook of rheumatology. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005.

Hochberg M. Rheumatology. 4th ed. London: Elsevier; 2008.

Lacy CF, Armstrong LL, Goldman MP, Lance LL. Drug information handbook international. 17th ed. Ohio: Lexi-Comp.; 2008-2009.

Trellu M, Filali-Ansary A, Françon D, Adam R, Lluel P, Dubruc C, et al. New metabolic and pharmacokinetic characteristics of thiocolchicoside and its active metabolite in healthy humans. Fundam Clin Pharmacol. 2004;18(4):493-501.

Ward A, Chaffman MO and Sorkin EM. Dantrolene. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic use in malignant hyperthermia, the neuroleptic malignant syndrome and an update of its use in muscle spasticity. Drugs. 1986;32(2):130-68.

57 VITAMINAS

Jordana de Fraga Guimarães
Elvino Barros

As vitaminas são nutrientes alimentares essenciais. Entretanto, as deficiências clínicas são raras e elas ocorrem em geral com alguma condição de base predisponente, como alcoolismo, nutrição parenteral prolongada, hemodiálise, desnutrição e uso de determinadas medicações.

Quimicamente, as vitaminas são aminas, e, por serem necessariamente provenientes da dieta e essenciais, o nome se consagrou como "vitamina". Foram nomeadas por letras e números de acordo com a ordem do descobrimento e também de acordo com as suas propriedades.

As vitaminas são utilizadas especialmente para o tratamento e a profilaxia das carências nutricionais. Os estudos com o uso em doenças não carenciais não sugerem benefícios significativos. A Tabela 57.1 resume as principais características das vitaminas.

É possível classificar as vitaminas em hidrossolúveis e lipossolúveis. Os quadros carenciais das vitaminas hidrossolúveis se instalam mais rapidamente, pois elas não se acumulam no organismo como as lipossolúveis (principalmente no fígado).

As vitaminas hidrossolúveis são facilmente excretadas pelos rins, por isso apresentam menor toxicidade quando comparadas com as lipossolúveis.

Muitas apresentações das vitaminas, se não a maioria, são encontradas em associações. São os chamados multivitamínicos ou polivitamínicos. Na Tabela 57.2, estão apresentadas as principais composições.

Vitamina A (Retinol)

Nomes comerciais e apresentações. Arovit® (solução oral 150.000 UI/mL; amp com 300.000 UI/mL; drg com 50.000 UI), Beta-caroteno® (cps com 2.200 UI = 4 mg), Retinar® (drg de 50.000 UI). (Ver Tab. 57.2.)

Usos. Tratamento e prevenção da deficiência de vitamina A.

Contraindicações. Hipervitaminose A; gestação (doses altas).

Posologia

- Prevenção da deficiência de vitamina A: 4.000-5.000 UI/dia, VO.
- Tratamento da deficiência (sem lesão ocular): 100.000 UI/dia por 3 dias, VO; então, 50.000 UI/dia por 14 dias, VO.
- Tratamento da deficiência com lesão ocular: 500.000 UI/dia por 3 dias, VO; então, 50.000 UI/dia por 14 dias, VO; a seguir, 10-20.000 UI/dia por 2 meses, VO.

TABELA 57.1
Principais características das vitaminas, suas deficiências e toxicidades

Vitamina	Necessidades básicas diárias	Funções no organismo	Fontes alimentares	Fatores contribuintes para a deficiência	Deficiência	Toxicidade
Vitaminas lipossolúveis						
A (retinol)	Homens = 1.000 µg/dia (3.330 UI/dia) Mulheres = 800 µg/dia (2.670 UI/dia) 1 µg de retinol = 6 µg de betacaroteno	Componente dos pigmentos fotorreceptores (rodopsina) na retina, indispensável para a visão noturna	Retinol: fígado, peixe, leite, gema de ovos; carotenos: vegetais e frutas amarelas	Má absorção de lipídeos, infecção, sarampo, alcoolismo, desnutrição proteico-energética	Cegueira noturna, ceratinização da córnea, xeroftalmia	Aguda: hipertensão intracraniana, vertigem, irritabilidade, diplopia, dermatite esfoliativa, convulsões; crônica: pele seca, queilose, glossite, vômitos, alopecia, dor óssea, hipercalcemia, hepatomegalia, diarreia
D (calcitriol)	200-400 UI/dia	Aumenta a absorção de cálcio e fosfato no intestino	Fígado, óleo de peixes, ovos, manteiga, leite enriquecido	Má absorção de lipídeos, ausência de exposição à luz solar	Raquitismo em crianças; osteomalacia em adultos	Hipercalcemia, calcificação dos rins, olhos e articulações
E (tocoferol)	3-12 mg/dia	Prevenção da oxidação dos lipídeos de membranas e LDL-colesterol	Legumes, vegetais, óleos vegetais, soja, milho, ovo, manteiga	Síndromes de má absorção, anormalidades genéticas do metabolismo da vitamina E	Hemólise, anemia, ataxia, encefalopatia degenerativa, neuropatia periférica	Rara. Pode reduzir a agregação plaquetária e interferir no metabolismo da varfarina
K_1 (fitomenadiona)	1 µg/kg/dia	Cofator para a síntese dos fatores de coagulação II, VII, IX e X	Espinafre, tomate, couve, couve-flor, leite, soja, fígado	Má absorção de lipídeos, doença hepática	Sangramento espontâneo, tempo de protrombina e KTTPa aumentados	Rara. Pode causar hemólise

(continua)

TABELA 57.1 (continuação)
Principais características das vitaminas, suas deficiências e toxicidades

Vitamina	Necessidades básicas diárias	Funções no organismo	Fontes alimentares	Fatores contribuintes para a deficiência	Deficiência	Toxicidade
Vitaminas hidrossolúveis						
B_1 (tiamina)	Homens = 0,9-1,5 mg/dia Mulheres = 0,8-1,1 mg/dia	Coenzima para o metabolismo dos carboidratos e dos aminoácidos	Fígado, carne, legumes e vegetais, leite, cereal integral e germe de trigo	Alcoolismo, gestação, hipertireoidismo, deficiência alimentar	Beribéri → seco: neuropatia periférica simétrica e bilateral; úmido: ICC de alto débito Wernicke-Korsakoff → nistagmo, ataxia, confusão, confabulação	Não foi descrita
B_2 (riboflavina)	1,1-1,7 mg/dia	Coenzima para o FAD e FMN no metabolismo dos carboidratos, proteínas e lipídeos	Leite, queijo e derivados, carne, ovo, peixe, folhas verdes, grãos integrais	Deficiência alimentar	Queilose, estomatite angular, dermatite seborreica	Não foi descrita
B_3 (niacina)	15-20 mg/dia	Coenzima no metabolismo dos carboidratos, reparo do DNA, reações de oxidação	Carne, peixe, fígado, grãos integrais, vegetais verdes, amendoim, batata, frutas, massas	Dieta à base de milho, diarreia crônica, cirrose, alcoolismo, uso de isoniazida	Pelagra: perda do apetite, fraqueza, irritabilidade, vômitos, diarreia, dermatite, demência	Rubor facial, xerostomia, cefaleia, prurido
B_5 (pantotenato)	5-10 mg/dia	Metabolismo dos ácidos graxos, hormônios esteroides e colesterol	Carnes, legumes e cereais integrais	Não foram descritos	É rara como deficiência isolada	Rara
B_6 (piridoxina)	1,5-2,0 mg/dia	Metabolismo dos aminoácidos e síntese de heme	Leite, carne, aves, grãos integrais, vegetais verdes	Alcoolismo, uso de isoniazida, uso de penicilamina	Dermatite seborreica, queilite, glossite, neuropatia periférica, linfopenia e anemia	Rara, mas pode ocorrer neuropatia periférica grave

(continua)

TABELA 57.1 (continuação)
Principais características das vitaminas, suas deficiências e toxicidades

Vitamina	Necessidades básicas diárias	Funções no organismo	Fontes alimentares	Fatores contribuintes para a deficiência	Deficiência	Toxicidade
Vitaminas hidrossolúveis						
B_7 (biotina)	10-200 µg/dia	Gliconeogênese e síntese de ácidos graxos	Fígado, soja, feijão, leveduras, gema do ovo	Não foram descritos	É rara como deficiência isolada	Rara
B_9 (folato)	400 µg/dia	Síntese de DNA e metabolismo dos aminoácidos	Fígado, vegetais verdes e amarelos, cereais, feijão	Deficiência alimentar, idosos, alcoolismo, uso de sulfassalazina, uso de pirimetamina	Anemia megaloblástica sem alterações neurológicas, glossite, diarreia, irritabilidade	Rara
B_{12} (cianocobalamina)	2,4 µg/dia Gestação = 2,6 µg/dia Lactação = 2,8 µg/dia	Coenzima da metionina-sintase e L-metilmalonil-CoA-mutase	Carnes, peixe, ovo, queijo e derivados lacticínios	Deficiência alimentar, anemia perniciosa, pós-gastrectomia, má absorção intestinal	Anemia megaloblástica, encefalopatia, distúrbios psiquiátricos, trombocitopenia	Não foi descrita
C (ácido ascórbico)	30-100 mg/dia	Antioxidante, formação do colágeno, absorção de ferro	Frutas cítricas, tomate, vegetais verdes, pimentão	Deficiência alimentar, fumo, alcoolismo, hemodiálise	Escorbuto: sangramento cutâneo, gengivite	Dor abdominal, náuseas, diarreia, litíase renal

ICC, insuficiência cardíaca congestiva

TABELA 57.2
Principais polivitamínicos

Nome comercial	Apresentação	Vit A (UI)	Vit B1 (mg)	Vit B2 (mg)	Vit B3 (mg)	Vit B5 (mg)	Vit B6 (mg)	Vit B7 (mg)	Vit B9 (mg)	Vit B12 (µg)	Vit C (mg)	Vit D (UI)	Vit E (UI)	Outros
Accuvit®	Cpr	10 mil		50							300		100	Zn, Cu, Se
Ad-til®	Fr-gt com 10 mL (cada mL)	50 mil										10 mil		
Adeforte®	Fr-gt com 15 mL (cada mL)	50 mil										5 mil	30	
	Amp com 3 mL	100 mil										50 mil	30	
Aderogil D3®	Fr-gt com 10 mL (cada mL)	55 mil										22 mil		
	Amp de 3 mL	13,2 mil										66 mil		
AFBM®	Cps gel mole	500					100						300	
Becevit®	Dr													
Belexa®	Xpe com 150 mL		15	2	45	13	5			50				
Beminal®	Cpr revestido		30	10	100	20	10			15	500			
Beroccal®	Cpr		15	15	50	23	10	150		10	500			Ca, Mg
Bio fructose®	Amp de 10 ou 20 mL													
Carnabol®	Cpr		5	1	10		2			6				Buclizina
	Fr com 120 mL (10 mL)		4,8	1	10		2			6				Buclizina
Cenalfan®	Cpr	4 mil									250		100	Zn, Se, Mg, Mn, Cr
Cenalfan plus®	Cpr													
Cetiva AE®	Fr-gt com 30 mL	5 mil									65		30	
Citoneurin®	Dr		100				100			5 mil				
	Amp de 3 mL		100 100				100 100			1 mil 5 mil				
Clusivol®	Cpr revestido	5 mil	1,5	1,7	20	10	2			6	73	400		Ca, Mn, Zn, Mg

(continua)

TABELA 57.2 (continuação)
Principais polivitamínicos

Nome comercial	Apresentação	Vit A (UI)	Vit B1 (mg)	Vit B2 (mg)	Vit B3 (mg)	Vit B5 (mg)	Vit B6 (mg)	Vit B7 (mg)	Vit B9 (mg)	Vit B12 (µg)	Vit C (mg)	Vit D (UI)	Vit E (UI)	Outros
Clusivol composto®	Fr com 240 mL (cada mL)	2,5 mil	0,75	1,2	10	6	1			3	32,5	200		Ca, I, Mn, Zn, Mg
Combiron®	Dr		4	1	10	2	1		2	25	100			Fe
	Fr com 120 mL (cada 10 mL)		4	1	10	1				25	50			Fe
	Fr-gt com 30 mL (cada mL)		0,75	1	10	4,6				3	32,5			Fe
Complevitam®	Drg		5	2		5	2							20 mg vit PP
	Fr 100 mL		10	1,5		3	5							10 mg vit PP
Complexo B®	Dr		5	2	20	3	2	0,25						
	Sol de 20 mL (cada mL)		5	2	20	3	2	0,25						
	Amp		10	4	40	6	4							
Dayvit®	Cpr revestido	5 mil	2,25	2,6	20		3				90		30	
Energoplex®	Amp 10 mL						3			10	500			Frutose arginina
Esclerovitan®	3 Drg	3 mil					40						70	
Fosfocaps®	Cps		5				2							Ácido glutâmico, nicotina-mida, ade-nosina, Ca, Mg, K
Frutovena®	Amp 10 mL			2			10				1.000			Frutose, nicotina-mida
Gaduol®	Fr-gt com 10 mL	5 mil										1 mil		

(continua)

TABELA 57.2 (continuação)
Principais polivitamínicos

Nome comercial	Apresentação	Vit A (UI)	Vit B1 (mg)	Vit B2 (mg)	Vit B3 (mg)	Vit B5 (mg)	Vit B6 (mg)	Vit B7 (mg)	Vit B9 (mg)	Vit B12 (µg)	Vit C (mg)	Vit D (UI)	Vit E (UI)	Outros
Gliplex®	Amp de 10 mL		30	0,2	12,5		5				300			Glicose 25%
	Amp de 20 mL		50	0,5	25		10				500			Glicose 25%
Iberin fólico®	Cpr revestido								0,8		100			Fe
Iberol®	Cpr revestido		1,5	1,7	20	10	2			6	100			Fe
	Fr com 120 mL (cada 5 mL)		1,5	1,7	20	10	2			6	65			Fe
Iloban®	Cps								7,5	1 mil	100			Fe
Matervit®	Cpr	5 mil	3	3,4	20	10	10	30	1	12	100	400	30	Fe, Zn, Ca, Cu, etc.
Natele®	Cps gel	2,6 mil	3	3,4	17		4		0,6	2,2	70	400	10	Fe, Zn, Ca
Noripurum®	Cpr		4	1	10	2	1		2	25	100			Fe
Novofer®	Drg		4	1	10	5	1		0,2	6	45			Fe
	Fr com 120 mL (cada 10 mL)		4	1	10					6	45			Fe
	Fr-gt com 30 mL (cada mL)		4	1	10					6	45			Fe
Protovit®	Fr com 20 mL (cada mL = 24 gts)	3 mil	2	1,5	15	10	2				80	900	15	
Rarical®	Cpr revestido	4 mil	4	1	10	2	2			2	50			Fl
	Suspensão com 120 mL (cada 5 mL)	5 mil	4	2	15	2						500	2,25	Fl
Redvit®	Cpr	2 mil	1,3	1,3	13	5	0,9		0,5	3		400	0,3	Fe, Ca, Zn, Cu, Mg, Mn

(continua)

TABELA 57.2 (continuação)
Principais polivitamínicos

Nome comercial	Apresentação	Vit A (UI)	Vit B1 (mg)	Vit B2 (mg)	Vit B3 (mg)	Vit B5 (mg)	Vit B6 (mg)	Vit B7 (mg)	Vit B9 (mg)	Vit B12 (µg)	Vit C (mg)	Vit D (UI)	Vit E (UI)	Outros
Revitam®	Cpr revestido													
	Fr com 120 mL (cada 5 mL)	6 mil	2	2,5	30	15	3		0,18	0,25	175	400	20	
Suplan®	Cps		1,3	1,5			2,5			3	70			Fe, Ca, Mg, Nicotina-mida
Suplevit®	Fr com 240 mL (cada 5 mL)	2 mil	1,3	1,3			2			6				Nicotinami-da, pantenol
Supradyn®	Drg	3,3 mil	20	5	20	11,6	10	0,25	1	5	150	500	10	Fe, Ca, Zn, Cu, Mg, Mn
Tensulan®	Cps	5 mil					100						300	
Thiaminose®	Amp de 10 mL		15								250			
	Amp de 20 mL		30								500			
Tri-vi-fluor®	Fr-gt com 30 mL (cada 12 gt)	3 mil									35	400		
Tri-vi-sol®	Fr-gt com 30 mL (cada 12 gt)	2 mil									35	400		
Vi-ferrin®	Fr com 150 mL								0,5	15				Fe
	Cpr revestidos													
Vitadesan®	Fr-gt com 10 mL (cada mL)	3 mil										800		
Vitergan pré-natal®	Cpr	4 mil	1,5	1,7	20	10	2		0,4	6	65	400		Ca, Fe, Cu, Mg, Mn
Zirvit®	Cpr revestidos	5 mil									500		200	Mg, Zn, v Se, Cu

- Na síndrome de má absorção, em que a rota oral é ineficaz: 100.000 UI/dia por 3 dias, IM, e, então, 50.000 UI/dia por duas semanas.

Modo de administração. As rotas de administração são VO e IM. A administração com alimentos gordurosos aumenta a sua absorção.

Parâmetros farmacocinéticos

- Doses dentro das necessidades fisiológicas são bem absorvidas após administração oral.
- Condições de má absorção, doenças hepáticas ou pancreáticas reduzem a sua absorção.
- Grandes quantidades da vitamina A são estocadas no fígado e sofrem circulação êntero-hepática.
- A excreção ocorre nas fezes. Aproximadamente 20-60% do betacaroteno é transformado em vitamina A na parede intestinal, e uma pequena parte é transformada no fígado.
- A ingestão excessiva de betacaroteno não desencadeia hipervitaminose A.

Ajuste para função hepática e renal. Não é necessário ajuste nessas situações clínicas.

Efeitos adversos. Irritabilidade, vertigem, letargia, mal-estar, febre, cefaleia, pele seca e quebradiça, perda de peso, hipervitaminose A (hipertensão intracraniana, fadiga, letargia, desconforto abdominal, anorexia, vômito, hepatotoxicidade, hipomenorreia, icterícia, leucopenia).

Interações. Colestiramina e óleo mineral podem diminuir a sua absorção.

Gestação e lactação. Categoria de risco A na gestação; a administração de doses altas é referenciada como categoria de risco X. É secretado no leite materno, compatível com doses normais diárias.

Comentários

- Pacientes recebendo mais de 25.000 UI/dia devem ser acompanhados cuidadosamente para toxicidade.
- Os carotenos vegetais apresentam atividade de retinol, apesar de serem menos potente (6 μg de betacaroteno corresponde a 1 μg de retinol).

Vitamina B_1 (Tiamina)

Nomes comerciais. Benerva®, Beneum®, Nerven®, Neurivit®.

Apresentações. Cpr de 100 ou 300 mg.

Associações. Alginac® (associado com vitaminas B_6, B_{12} e diclofenaco), Citoneurin® (associado com vitaminas B_6, B_{12} e procaína), Dexador® (associado com vitaminas B_6, B_{12}, dexametasona e procaína), Dexagil® (associado com daxametasona), Dexaneurin® (associado com vitaminas B_6 e B_{12}), Doxal® (associado com vitamina B_6), Hepatoplex® (associado com betaína, vitaminas B_{16} e B_2), Mio-citalgan® (associado com cafeína, carisoprodol, paracetamol e vitamina do complexo B), Mionevrix® (associado com carisoprodol, dipirona, vitaminas B_{12} e B_6), Vitatonus 5000® (associado com dexametasona e vitaminas do complexo B), Vitatonus Dexa® (associado com dexametasona e vitaminas do complexo B). (Ver Tab. 57.2)

Usos. Deficiência de tiamina (incluindo beribéri), encefalopatia de Wernicke, distúrbios metabólicos genéticos diversos, pacientes alcoólicos com alteração do sensório.

Contraindicação. Hipersensibilidade aos componentes da fórmula.

Posologia

- Beribéri: 5-30 mg, 3x/dia.
- Encefalopatia de Wernicke: iniciar com 100 mg, EV; após, 50-100 mg/dia, IV ou IM, até dieta adequada.
- Distúrbios metabólicos: 10-20 mg/dia.

Modo de administração. VO, IM ou EV (essa última deve ser utilizada apenas em casos graves e deve ser administrada lentamente).

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção:* a VO é adequada; as vias IM e EV são rápidas e completas.
- *Eliminação*: urina.

Ajuste para função hepática e renal. Não é necessário ajuste nessas condições clínicas.
Efeitos adversos. Com o uso EV foram relatados colapso cardiovascular e morte; parestesias, angioedema e *rash*.
Interações. Não foram relatadas interações significativas.
Gestação e lactação. Categoria de risco A na gestação. É secretada no leite materno, compatível com a lactação.

Comentários

- A associação de beribéri e pelagra é frequente.

Vitamina B_2 (Riboflavina)

Nomes comerciais. Biofructose® (associado com vitaminas C, B_3 e B_6 e frutose), Energoplex® (associado com vitaminas C, B_6, frutose e arginina).
Apresentação. Amp de 10 mL. (Ver Tab. 57.2)
Usos. Prevenção da deficiência e tratamento da arriboflavinose.
Contraindicação. Hipersensibilidade aos componentes da fórmula.
Posologia. 5-30 mg/dia.
Modo de administração. Disponível apenas solução injetável.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção:* é rápida a partir do trato gastrintestinal (TGI). Pode estar reduzida na hepatite, cirrose e obstrução biliar.
- *Biotransformação*: não sofre metabolismo.
- *Eliminação*: urina.

Ajuste para função hepática e renal. Não é necessário ajuste.
Efeitos adversos. Coloração da urina (amarela ou laranja).
Interações. Absorção reduzida com probenecida.
Gestação e lactação. Categoria de risco A/C (altas doses) na gestação. É secretada no leite materno, compatível com a lactação.

Comentários

- A deficiência de riboflavina em geral acontece junto com a deficiência de outras vitaminas.

Vitamina B_3 (Niacina ou ácido nicotínico)

Nomes comerciais. Acinic®, Metri®.
Apresentações. Cpr de 250, 500, 750 e 1.000 mg. Doses baixas apenas em associações (ver Tab. 57.2).
Usos. Hipertrigliceridemia e elevado LDL-C. Tratamento da pelagra. Suplemento dietético.
Contraindicações. Insuficiência hepática (IH) significativa ou não explicada, úlcera péptica ativa ou sangramento arterial, lactação.
Posologia. Doses altas para a hiperlipidemia (ver Capítulo 21, "Hipolipemiantes"). Deficiência de niacina: 10-20 mg/dia. Pelagra: 50-100 mg, 3-4x/dia (máximo de 500 mg/dia).
Modo de administração. VO. Ingerir de preferência ao deitar e com algum alimento não gorduroso.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção:* rápida.
- *Biodisponibilidade:* 70-90%. Sua biodisponibilidade aumenta, e reduz-se o

risco de efeitos adversos quando administrada com alimentos não gordurosos.
- *Biotransformação*: metabolismo de primeira passagem.
- *Meia-vida*: 60 min.
- *Eliminação*: urina.

Ajuste para função hepática e renal. Uso não recomendado em pacientes com IH significante ou inexplicada. Usar com cautela na IR.
Efeitos adversos. A reação mais comum é o *flush* (pele vermelha, sensação de calor e coceira), que pode ser acompanhado de tonturas, palpitação, dispneia, sudorese, calafrios e/ou inchaço. Outros efeitos adversos possíveis são cefaleia, dor abdominal, dispepsia, diarreia, náuseas, elevação das transminases, hiperglicemia, vômitos, rinite e exantema, principalmente em doses mais elevadas. Aumenta os níveis de ácido úrico e pode reativar a gota. O uso de ácido acetilsalicílico 30 min antes do ácido nicotínico reduz o *flush*.
Interações. Pode ocorrer rabdomiólise quando associada às estatinas. Liga-se à colestiramina; manter um intervalo de 4-6 h na administração dessas duas substâncias. Bebidas alcoólicas podem potencializar os efeitos adversos do ácido nicotínico. Pode potencializar o efeito anti-hipertensivo de fármacos vasoativos.
Gestação e lactação. Categoria de risco A/C (altas doses) na gestação. Não usar na lactação.

Comentários

- Evitar bebidas alcoólicas durante o tratamento.

Vitamina B_5 (Pantotenato)

Nomes comerciais. Bepantol®.
Apresentação. Fr solução oral de 50 mL, pomada com 30 g (ver Tab. 57.2.).
Uso. Não há uma indicação específica para o seu uso.
Contraindicação. Hipersensibilidade aos componentes da fórmula.
Posologia. 5-10 mg/dia.
Modo de administração. VO.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção:* é fácil a partir do TGI.
- *Eliminação*: urina (70%) e fezes (30%).

Ajuste para função hepática e renal. Não é necessário.
Efeitos adversos. Informação não disponível.
Interações. Não foram relatadas interações significativas.
Gestação e lactação. Informação não disponível na gestação. É secretada no leite materno.

Comentários

- A deficiência isolada é rara.

Vitamina B_6 (Piridoxina)

Nomes comerciais e apresentações. Neuri B6® (cpr de 40 mg), Seis-B® (cpr de 100 ou 300 mg).
Associações. Acromax® (associado com metionina), AFBM® (associado com vitaminas A e E), Alginac® (associado com vitaminas B_1 e B_{12} e diclofenaco sódico), Apetil® (associado com buclizina), Biofructose® (associado com frutose, vitaminas C, B_2 e B_3), Citoneurin® (associado com vitaminas B_1 e B_{12} e procaína), Dexacitoneurin® (associado com vitamina B_{12} e dexametasona), Dexacobal® (associado com vitamina B_{12} e dexametasona), Dexador® (associado com vitaminas B_1 e B_{12}, dexametasona, procaína), Dexagil® (associado com dexametasona e vitaminas do complexo B), Dexaneurin® (associado com vitaminas B_1 e B_{12}), Doxal® (associado com vitamina B_1), Dramin B6® (associado com dimenidrinato), Energoplex® (associado com arginina, frutose, vitaminas C e B_2), Esclerovitan® (associado com vitaminas A

e E), Mio-citalgan® (associado com cafeína, carisoprodol, paracetamol e vitaminas do complexo B), Mionevrix® (associado com carisoprodol, vitaminas B_1 e B_{12} e dipirona), Monotrean B6® (associado com papaverina e quinino), Nausilon B6® (associado com dimenidrinato), Necro B6® (associado com metionina), Tenavit® (associado com vitaminas B_9 e B_{12}), Vitatonus 5000® (associado com dexametasona e vitamina do complexo B), Vitatonus Dexa® (associado com dexametasona e vitamina do complexo B). (Ver Tab. 57.2.)

Usos. Estados de deficiência de piridoxina (alcoolismo, queimaduras, distúrbios metabólicos congênitos, febre prolongada, hemodiálise, gastrectomia, hipertireoidismo, infecções, doenças intestinais, síndrome de má absorção), neurite por drogas (cicloserina, etionamida, hidralazina, imunossupressores, isoniazida, penicilamina e anticoncepcionais orais), tensão pré-menstrual, anemia sideroblástica.

Contraindicação. Hipersensibilidade aos componentes da fórmula.

Posologia

Neurite por drogas

- Tratamento: 50-200 mg/dia.
- Profilaxia: 1-2 mg/kg/dia.
- Tensão pré-menstrual: 50-200 mg/dia.
- Alcoolismo: 50 mg/dia.
- Anemia sideroblástica: 400 mg/dia.

Modo de administração. VO ou EV. Administrar os comprimidos com água e sem mastigá-los.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção:* é fácil a partir do TGI.
- *Biotransformação*: é transformada nas formas ativas, fosfato de piridoxal e fosfato de piridoxamina. É armazenada no fígado, onde sofre oxidação a 4-piridóxido e a outros metabólitos inativos.
- *Eliminação*: urina.

Ajuste para função hepática e renal. Sem informação na IH. Usar com cautela na IR.

Efeitos adversos. Neuropatia periférica, parestesias, náuseas, acidez estomacal, convulsões (com doses muito altas), aumento das transaminases, anafilaxia (com o uso EV).

Interações. Cicloserina, etionamida, hidralazina, imunossupressores, isoniazida e penicilamina antagonizam os seus efeitos. Os efeitos da levodopa são reduzidos.

Gestação e lactação. Não utilizar doses muito altas em gestantes pelo risco de síndrome de dependência no recém-nascido. Compatível com a lactação.

Comentários

- Doses muito elevadas podem levar à neuropatia periférica grave.

Vitamina B_7 (Biotina)

Nomes comerciais e apresentações. Ver Tabela 57.2.

Usos. Deficiência de biotinidase e de biotina.

Contraindicações. Informação não disponível.

Posologia. 5-20 mg/dia, VO.

Parâmetros farmacocinéticos

- Informação não disponível.

Ajuste para função hepática e renal. Informação não disponível.

Efeitos adversos. Dermatite, seborreia, sonolência, alucinações, hiperestesia, acúmulo de ácidos orgânicos.

Interações. Informação não disponível.

Gestação e lactação. Informação não disponível.

Comentários

- É rara como deficiência isolada.
- Também é sintetizada por bactérias intestinais.

Vitamina B_9 e B_{12}

Ver Capítulo Antianêmicos.

Vitamina C (Ácido ascórbico)

Nomes comerciais. Bio-C®, Cebion®, Cenevit®, Cetivit®, Cevita®, Cewin®, Citroplex®, Coristina vitamina C®, Dinavital C®, Efervit C®, Energil C®, Energrip C®, Redoxon®, Vitamina C®, Vitamice®, Vitergyl C®.
Apresentações. Cpr efervescentes de 1 ou 2 g; gts de 30 mL com 100 mg/mL; cpr efervescentes de 500 mg; cpr de 500 mg; gts com 20 mL com 10 mg/gt; amp de 5 mL com 500 mg.
Associações. Adegrip® (associado com cafeína, dipirona e guafenesina), Apetivan BC® (associado com ciproeptadina, vitaminas B_1, B_6, B_{12} e nicotinamida), Apetivin BC® (associado com ciproeptadina e vitaminas B_1, B_2 e nicotinamida), Apracur® (associado com clorfenamina), Aspirina + C® (associado com ácido acetilsalicílico), Becevit® (associado com vitaminas do complexo B), Biofructose® (associado com vitaminas B_2, B_3 e B_6 e frutose), Calcium sandoz + vitamina C® (associado com carbonato de cálcio), Camomilina C® (associado com camomila), Cebion cálcio® (associado com hipofosfito de cálcio), Combiron® (associado com sulfato ferroso e vitamina B_9), Dactil-OB® (associado com hesperidina e piperidolato), Energoplex® (associado com vitaminas B_2, B_6, frutose e arginina), Estafan C® (associado com arginina), Frutoplex® (associado com frutose e vitaminas do complexo B), Iberin fólico® (associado com vitamina B_9 e sulfato ferroso), Iberol® (associado com sulfato ferroso e vitaminas do complexo B), Iloban® (associado com furamato ferroso, vitaminas B_9 e B_{12}), Melhoral C® (associado com ácido acetilsalicílico), Neo cebetil® (associado com vitaminas B_2, B_6 e B_{12}), Targifor C® (associado com arginina), Thiaminose® (associado com vitamina B_1), Trimedal® (associado com paracetamol e fenilefrina), Vick Pyrena® (associado com paracetamol), Vitercal C® (associado com carbonato de cálcio).
Usos. Escorbuto, acidificação urinária.
Contraindicação. Hipersensibilidade aos componentes da fórmula.

Posologia

- Escorbuto: 100-250 mg, 1-2x/dia, por pelo menos duas semanas.
- Acidificação da urina: 4-12 g/dia em 3-4 tomadas.

Modo de administração. VO, IM ou EV (evitar infundir rapidamente).

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção:* rápida a partir do TGI.
- *Biotransformação*: metabolismo hepático.
- *Eliminação*: urina, quando os níveis estiverem elevados. É eliminado na hemodiálise.

Ajuste para função hepática e renal. Sem informação.
Efeitos adversos. Hiperoxalúria, litíase renal, tontura, fadiga, cefaleia, pirose, edema, rubor, diarreia, disúria, síncope (EV rápido).
Interações. Aumenta a absorção de ferro no TGI. Os efeitos dos cumarínicos podem ser aumentados.
Gestação e lactação. Categoria de risco A/C (dose excedendo as recomendadas) na gestação. É secretado no leite materno, compatível com a lactação.

Comentários

- Usar com cautela em pacientes hipertensos, diabéticos e insuficientes cardíacos, pois os comprimidos podem conter quantidades significativas de sódio e de sacarose.
- Cada 1 g de vitamina C contém ~0,5 mEq de sódio.

Vitamina D

(Ver Cap. 38, "Fármacos moduladores do metabolismo do cálcio e do fósforo").

Vitamina E (Tocoferol)

Nomes comerciais. Emama®, Ephynal®, E-tabs®, Fonto-vit E®, Teutovit E®, Vieta®, Vita-E®, Vitamina E®.
Apresentações. Cps de 400 mg, cps gelatinosas de 1.000 UI.
Usos. Tratamento e prevenção da carência dessa vitamina.
Contraindicação. Hipersensibilidade aos componentes da fórmula.

Posologia

- Profilaxia: 30 mg/dia.
- Tratamento da deficiência de vitamina E: 60-75 mg/dia.
- Fibrose cística: 100-400 UI/dia.
- Doença de Alzheimer: 1.000 UI, 2x/dia.

Modo de administração. VO.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção:* é uma vitamina lipossolúvel, cuja absorção oral é dependente de bile e da função pancreática normal; assim, em condições de má absorção, ela é reduzida e parece diminuir com o aumento das doses.
- *Distribuição:* distribui-se para todos os tecidos, especialmente para o tecido adiposo, onde é estocada.
- *Biotransformação*: metabolismo hepático a glicuronídeos.
- *Eliminação*: fezes.

Ajuste para função hepática e renal. Não é necessário ajuste.
Efeitos adversos. Fadiga, cefaleia, fraqueza, dermatite de contato com preparações tópicas, disfunção gonadal, ginecomastia, diarreia, náusea, flatulência.
Interações. Pode haver um aumento da resposta hipoprotrombinêmica à varfarina. A resposta à administração de ferro pode ser diminuída na anemia ferropriva.
Gestação e lactação. Categoria de risco A/C (em doses elevadas) na gestação. É secretado no leite materno, compatível com a lactação.

Comentários

- 1 UI = 1 mg.

Vitamina K_1 (Fitomenadiona)

Nomes comerciais. Kanakion MM®, Menadion®, Vikatron®, Vita K® (associado com vitamina E e fosfato de cálcio tribásico).
Apresentações. Amp de 1 mL com 10 mg; amp pediátrica de 0,2 mL com 2 mg.
Usos. Profilaxia da doença hemorrágica do recém-nascido, antídoto para os agentes cumarícos (varfarina e femprocumona), distúrbios hemorrágicos por deficiência de vitamina K.
Contraindicação. Hipersensibilidade aos componentes da fórmula.

Posologia

- Profilaxia da hemorragia do recém-nascido: 0,5-1 mg/kg, IM, em dose única e até a primeira hora de vida.
- Deficiência de vitamina K: 2,5-25 mg, EV ou IM.
- Antagonismo dos cumarínicos: 2,5-25 mg/dia, VO; ou 10 mg, EV ou IM.

Modo de administração. As ampolas de Kanakion MM® são para uso exclusivamente EV. A ampola pediátrica pode ser utilizada VO, IM ou EV. Evitar o uso IM se houver discrasia sanguínea. No uso EV, diluir em 10 mL de SF e infundir em 15-30 minutos.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção:* dependente de bile.

- *Início de ação*: 6-10 h após ingestão VO; 1-2 h após EV.
- *Biotransformação*: acumula-se no fígado e sofre rápida metabolização.
- *Eliminação*: urina e fezes (como conjugados glicurônicos e sulfatos).

Ajuste para função hepática e renal. Não é necessário ajuste.

Efeitos adversos. Dor no sítio de injeção, cianose, hipotensão, *flush*, tontura, hiperbilirrubinemia, alterações do sabor, náusea, hemólise, dispneia, anafilaxia.

Interações. Antagoniza os efeitos dos cumarínicos.

Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação. É secretado no leite materno, usar com cautela.

Comentários

- A melhora da atividade de protrombina ocorre em 12-24 horas após uso parenteral.

REFERÊNCIAS

Alpers DH. What is new in vitamin B12? Curr Opin Gastroenterol. 2005;21(2):183-6.

Bsoul SA, Terezhalmy GT. Vitamin C in health and disease. J Contemp Dent Pract. 2004;5(2):1-13.

Lacy CF, Armstrong LL, Goldman MP, Lance LL. Drug information handbook international. 17th ed. Ohio: Lexi-Comp.; 2008-2009.

Leaf AA; RCPCH Standing Committee on Nutrition. Vitamins for babies and young children. Arch Dis Child. 2007; 2(2):160-4.

Li Y, Schellhorn HE. New developments and novel therapeutic perspectives for vitamin C. J Nutr. 2007;137(10):2171-84.

More J. Who needs vitamin supplements? J Fam Health Care. 2007;17(2):57-60.

Stockr R. Vitamin E. Novartis Found Symp. 2007;282:77-87.

Sweetman SC. Martindale guía completa de consulta fármaco-terapéutica. 2. ed. Barcelona: Pharma; 2006.

58 OUTROS FÁRMACOS

Jordana de Fraga Guimarães
Elvino Barros

Acamprosato

Nome comercial. Campral®.
Apresentação. Cpr de 333 mg.
Uso. Manutenção da abstinência alcoólica.
Contraindicações. IH e IR grave.
Posologia. 666 mg, 3x/dia. Doses menores podem ser efetivas em alguns pacientes.
Modo de administração. VO. Os comprimidos podem ser ingeridos com ou sem alimentos.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção:* é lenta.
- *Biodisponibilidade:* 10%. A administração com os alimentos pode alterar a sua absorção.
- *Ligação a proteínas plasmáticas:* nenhuma.
- *Meia-vida:* 20-33 h.
- *Equilíbrio plasmático:* 5-7 dias.
- *Eliminação:* urina (droga inalterada).

Ajuste para função hepática e renal. Não usar na IH. DCE 30-50 mL/min: iniciar com 333 mg, 3x/dia; DCE < 30 mL/min: contraindicado.
Efeitos adversos. Os mais comuns são diarreia e prurido. Menos comumente, podem ocorrer insônia, ansiedade, depressão, tontura, dor, parestesias, ganho de peso, alteração da libido, anorexia, náusea, fraqueza.
Interações. Não tem sido identificada nenhuma interação significativa.
Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação. Usar com cautela na lactação.

Comentários

- Usar com cautela em pacientes depressivos e com risco de suicídio.

Ácido ursodesoxicólico

Nome comercial. Ursacol®.
Apresentações. Cpr de 50, 150 e 300 mg.
Usos. Dissolução de cálculos biliares, prevenção da litíase biliar em pacientes obesos que estão perdendo peso rapidamente, cirrose biliar primária.
Contraindicações. Não deve ser administrado em casos de úlcera péptica, doença inflamatória intestinal, hepatopatia crônica.

Posologia

- *Dissolução de cálculos biliares*: 8-10 mg/kg/dia, divididos em 2-3 doses.
- *Prevenção da litíase biliar*: 300 mg, 2x/dia.
- *Cirrose biliar primária*: 13-15 mg/kg/dia, divididos em 2-4 doses.

Modo de administração. VO, com alimentos.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Biotransformação e eliminação:* metabolismo hepático parcial, sofre ciclo êntero-hepático. Por influência das bactérias intestinais, as formas livres e conjugadas sofrem uma 7alfa-descarboxilação, passando a ácido litocólito, parte do qual é excretado diretamen-

te pelas fezes, e o resto é absorvido, e principalmente conjugado e sulfatado pelo fígado, antes de ser excretado pelas fezes.

Ajuste para função hepática e renal. Informação não disponível na literatura consultada.
Efeitos adversos. Cefaleia, insônia, fadiga, depressão, prurido, tosse, rinite, erupção cutânea, náusea, vômito, dor abdominal, diarreia, aumento das transaminases, artralgia e mialgia.
Interações. Hormônios estrogênicos antagonizam os seus efeitos, pois aumentam o colesterol biliar. Deve-se evitar fármacos que se unem ao ácido biliar, como os antiácidos e a colestiramina.
Gestação e lactação. Categoria de risco B na gestação. Informação não disponível na lactação.

Comentários

- Ecografia a cada 6 meses deve ser realizada no primeiro ano de tratamento.
- Aproximadamente 30% dos pacientes apresentam recorrência da litíase biliar após a dissolução.

Acitretina

Nome comercial. Neotigason®.
Apresentações. Cps de 10 e 25 mg.
Usos. Tratamento da psoríase grave e distúrbios graves da queratinização.
Contraindicações. Gestação (altamente teratogênico) ou mulheres com potencial para engravidar, a menos que utilizem medidas anticoncepcionais 1 mês antes, durante e até 3 anos após o tratamento; lactação; IH e IR graves; hiperlipidemia excessiva; hipervitaminose A; uso concomitante de metotrexato ou tetraciclina.
Posologia. Iniciar com 25-50 mg/dia. Manutenção: 25-50 mg/dia (dose máxima de 75 mg/dia).
Modo de administração. VO, junto com a principal refeição.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção:* 72%, se administrada com alimentos.
- *Biotransformação:* metabolismo hepático a cis-acitretina. O uso concomitante de álcool leva à formação de etretinato, que é altamente teratogênico e estocado por mais de 3 anos, possivelmente no tecido adiposo; por isso, o uso de etanol está contraindicado durante o tratamento.
- *Ligação a proteínas plasmáticas:* 99%.
- *Meia-vida:* 49 h para a acitretina; 63 h para a cis-acitretina; 120 dias para a etretina.
- *Eliminação:* fezes (34-54%) e urina (16-53%).

Ajuste para função hepática e renal. Uso contraindicado na IH e na IR graves.
Efeitos adversos. Os mais comuns são hiperestesias, queilite, alopecia, distrofia das unhas, pele seca, prurido, atrofia da pele, paroníquia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, redução do HDL, aumento do fósforo, potássio, sódio e magnésio, hipo/hiperglicemia, aumento dos reticulócitos, diminuição do hematócrito, diminuição da hemoglobina, boca seca, aumento das provas de função hepática e bilirrubinas, aumento da creatinofosfoquinase (CPK), artralgia, xeroftalmia, aumento do ácido úrico, hematúria, rinite, epistaxe.
Interações. As minipílulas (progesterona) têm seu efeito reduzido. Efeitos tóxicos aditivos com vitamina A e outros retinoides, metotrexato e tetraciclina. O efeito redutor da glicemia das sulfonilureias pode ser potencializado.
Gestação e lactação. Categoria de risco X na gestação. É secretado no leite materno, não recomendado na lactação.

Comentários

- Os pacientes não devem ingerir bebidas alcoólicas durante o tratamento e por até 2 meses após a descontinuação.
- Não doar sangue durante e por até 3 anos após o tratamento.

Betanecol

Nome comercial. Liberan®.
Apresentações. Cpr de 5 e 10 mg; cpr revestidos de 25 mg; amp de 5 mg.
Usos. É uma droga colinérgica indicada para o paciente com retenção urinária não obstrutiva e com retenção urinária devido à bexiga neurogênica.
Contraindicações. Obstrução mecânica do trato gastrintestinal (TGI) ou do trato urinário; hipertireoidismo, úlcera péptica, epilepsia, doença pulmonar obstrutiva crônica, bradicardia, doença arterial coronariana, hipotensão, parkinsonismo.
Posologia. Iniciar com 10-50 mg, 2-4x/dia. Alguns pacientes podem necessitar de doses tão altas quanto 50-100 mg, 4x/dia. São recomendadas doses adicionais de 5-10 mg até se obter a resposta desejada.
Modo de administração. VO; deve ser administrado 1 h antes das refeições ou 2 h após.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção:* variável.
- *Início de ação:* 30-90 min com a VO; 5-15 min com a via SC.
- *Duração de ação:* 1-2 h; > 6 h com doses elevadas.
- *Biotransformação:* não é metabolizado pelas colinesterases.

Ajuste para função hepática e renal. Informação não disponível.
Efeitos adversos. Hipotensão, taquicardia, *flush*, cefaleia, mal-estar, diarreia, náusea, vômito, eructação, salivação, desconforto abdominal, urgência urinária, miose, lacrimejamento, broncoconstrição, diaforese.
Interações. Betanecol e bloqueadores ganglionares podem reduzir gravemente a pressão arterial. Drogas colinérgicas e anticolinesterásicas podem ter efeitos aditivos com betanecol. Agentes anticolinérgicos podem reduzir o seu efeito, assim como a procainamida e a quinidina.
Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação. A secreção no leite materno é desconhecida, não recomendado na lactação.

Comentários

- Apresenta principalmente atividade muscarínica da acetilcolina, com pouca ou nenhuma atividade nicotínica.

Clomifeno

Nomes comerciais. Clomid®, Indux®, Serophene®.
Apresentação. Cpr de 50 mg.
Uso. Indução da ovulação em mulheres anovulatórias que desejam a gestação.
Contraindicações. Gestação, sangramento uterino anormal, doença hepática.
Posologia. Iniciar com 50 mg, no 5º dia do ciclo (5º dia após o primeiro dia da última menstruação), durante 5 dias. Se não ocorrer ovulação no primeiro ciclo, novo ciclo 30 dias após pode ser tentado com uma dose maior (100 mg/dia por 5 dias). Se após três respostas ovulatórias não ocorrer gestação, é improvável que ocorra com novos ciclos. Descontinuar se a ovulação não ocorrer com seis ciclos. Doses acima de 150 mg não aumentaram a taxa de ovulação, mas aumentaram a ocorrência de eventos adversos.
Modo de administração. VO. Sem informação em relação à administração com alimentos.

Parâmetros farmacocinéticos

- A ovulação, quando ocorre, em geral o faz entre o 5º e o 10º dia após o curso de 5 dias de clomifeno.
- O fármaco sofre metabolismo hepático e circulação êntero-hepática.
- A meia-vida de eliminação é de 5-7 dias.
- A excreção dos seus metabólitos ocorre nas fezes.

Ajuste para função hepática e renal. Não usar na disfunção hepática. Seguro na IR.
Efeitos adversos. As pacientes devem ser advertidas sobre a possibilidade de gestação múltipla. A síndrome da hiperestimulação ovariana se caracteriza por aumento do tamanho dos ovários, dor abdominal, ondas de calor, náuseas, vômitos, diarreia, oligúria, derrames cavitários e eventos tromboembólicos; é, em geral, autolimitada, com os sintomas durando entre 7-10 dias; o clomifeno deve ser descontinuado imediatamente na ocorrência dos sintomas. Outros efeitos adversos incluem cefaleia, visão turva, desconforto mamário, sangramento uterino anormal.
Interações. Não são descritas interações significativas.
Gestação e lactação. Categoria de risco X na gestação. A secreção no leite materno é desconhecida; usar com cautela na lactação.

Comentários

- O clomifeno age pelo bloqueio dos receptores estrogênicos no hipotálamo, os quais medeiam *feedback* negativo para a secreção de gonadotrofinas. Assim, sem o estímulo estrogênico, altos níveis de gonadotrofina são secretados pela hipófise anterior.
- Usar com cautela nas disfunções tireoidianas e adrenais. Atentar para o crescimento de tumores pituitários.
- Pode ocorrer aumento ou surgimento de cistos ovarianos, os quais regridem espontaneamente após 2-3 meses da interrupção do tratamento.
- Usar a menor dose possível na síndrome dos ovários policísticos.

Danazol

Nome comercial. Ladogal®.
Apresentações. Cps de 50, 100 e 200 mg.
Usos. Tratamento sintomático da endometriose, doença fibrocística mamária.
Contraindicações. Sangramento uterino anormal, gestação, lactação, porfiria, disfunção hepática, renal ou cardíaca significativas.

Posologia

- Na *endometriose*, iniciar com 100-200 mg, 2x/dia; as doses de manutenção usuais são 800 mg/dia, divididos em duas doses. Evitar o uso por mais de 6 meses.
- Na *doença fibrocística mamária*, as doses geralmente são de 100-400 mg/dia, divididos em duas doses.

Modo de administração. VO, a ingestão com alimentos atrasa a absorção, mas pode aumentar os níveis absorvidos quando forem ricos em gordura.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Início dos efeitos terapêuticos:* 4 semanas.
- *Pico plasmático:* 2 h.
- *Biotransformação:* metabolismo hepático.
- *Meia-vida:* ~4,5 h.
- *Excreção:* urinária.

Ajuste para função hepática e renal. Uso contraindicado quando houver doença significativa desses sistemas.
Efeitos adversos. Edema, hipertensão, labilidade emocional, depressão, tonturas,

cefaleia, distúrbios do sono, acne, perda de cabelo, hirsutismo, *rash* maculopapular, seborreia, amenorreia, resistência à insulina, dislipidemia, alteração da libido, sangramento de escape, ganho de peso, ressecamento vaginal, icterícia colestática, alteração da voz, eventos tromboembólicos.

Interações. O danazol pode aumentar os níveis de carbamazepina, ciclosporina, tacrolimus e varfarina. Aumento do risco de rabdomiólise com o uso concomitante de estatinas.

Gestação e lactação. Categoria de risco X na gestação. Contraindicado na lactação.

Comentários

- Usar com cautela em pacientes com história de convulsão e diabete.
- Apresenta efeitos androgênicos e age por meio do bloqueio da secreção dos hormônios folículo-estimulante (FSH) e lutenizante (LH) pela hipófise anterior.

Dantroleno

Nome comercial. Dantrolen®.

Apresentação. Fr-amp com 20 mg.

Usos. Tratamento da hipertermia maligna (uso parenteral); espasmos de origem central (lesão de neurônio motor superior), como no acidente vascular encefálico (AVE) e na esclerose múltipla (uso oral, não disponível no Brasil).

Contraindicação. Doença hepática ativa.

Posologia

- *Profilaxia da hipertermia maligna*: 2,5 mg/kg, 1 h antes da anestesia e infundida durante 1 h.
- *Tratamento da hipertermia maligna*: 2,5 mg/kg/dose; repetir, se necessário, até uma dose cumulativa de 10 mg/kg.

Modo de administração. EV, *push* ou infusão contínua.

Ajuste para função hepática e renal. Usar com cautela nessas condições clínicas.

Efeitos adversos. Os mais comuns incluem sonolência, tontura, fadiga, *rash*, diarreia, vômito, fraqueza muscular. Menos comumente, podem ocorrer convulsão, necrose hepática, hepatite e convulsão.

Interações. Toxicidade aumentada com o uso concomitante de depressores do SNC, inibidores da monoaminoxidase (MAO), fenotiazinas, clindamicina e verapamil.

Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação. A secreção no leite materno é desconhecida; não recomendado na lactação.

Comentários

- Usar com cautela em pacientes com perda de função cardíaca e pulmonar.

Desmopressina

Nome comercial. DDAVP®.

Apresentações. Amp de 1 mL com 4 μg; *spray* ou solução nasal com doses de 25 μg com 2,5 mL; cpr de 10 e 20 μg.

Usos. EV: teste da capacidade de concentração urinária; hemofilia A ou doença de Von Willebrand, diminuição ou normalização do tempo de sangramento antes de uma terapêutica invasiva. Intranasal ou VO: diabete insípido central, enurese noturna primária.

Contraindicações. IR moderada a grave (< 50 mL/min), hiponatremia. Quando usado EV como hemostático, é contraindicado nos casos de angina instável, insuficiência cardíaca (IC) descompensada ou doença de Von Willebrand tipo II.

Posologia

- *Hemostasia*: 0,3 μg/kg, EV, 30 min antes do procedimento, ou 300 μg *spray* nasal, 2 h antes do procedimento.
- *Teste de concentração renal*: 40 μg.

- *Enurese*: 20 μg, VO; ou 10-40 μg, nasal.
- *Diabete insípido*: 2-40 μg/dia em 1-3 doses, nasal; 10-20 μg, 3x/dia, VO; ou 1-4 μg, 1-2x/dia, EV.

Modo de administração. Para controle de sangramento ou profilaxia antes de procedimento invasivo: 0,3 μg/kg, diluído em 50-100 mL de SF em infusão durante 15-30 min. A dose pode ser repetida 1-2 vezes após 6-12 h se efeito positivo após a primeira administração. Sem informação sobre a administração dos comprimidos com alimentos.

Parâmetros farmacocinéticos

A desmopressina é um análogo sintético da vasopressina com maior atividade antidiurética e ação mais prolongada do que esta.

- *Absorção:* mucosa nasal.
- *Biodisponibilidade:* 10-20% na mucosa nasal, tendo menor biodisponibilidade do que a administração oral e, por isso, sendo necessárias doses mais elevadas.
- *Meia-vida:* 1,5-2,5 h.

Ajuste para função hepática e renal. Não é necessário ajuste na IH. Uso contraindicado na IR (< 50 mL/min).
Efeitos adversos. Cefaleia, fadiga, hipertensão intracraniana, sonolência, insônia, tontura, agitação; intoxicação hídrica, hiponatremia; náusea, vômito, epigastralgia; em doses altas pode resultar em hipotensão, taquicardia, angina, palpitação, edema, rubor facial; conjuntivite, edema ocular, alterações lacrimais; balanite, dor vulvar; dor no local de injeção; irritação nasal, rinite, epistaxe, congestão nasal.
Interações. Clorpropamida e fludrocortisona podem aumentar a resposta antidiurética. O lítio pode reduzir essa resposta. Ibuprofeno, indometacina e outros anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) podem aumentar a resposta à desmopressina. Evitar o consumo de álcool, pois pode reduzir o efeito da desmopressina.
Gestação e lactação. Categoria de risco B na gestação. A secreção no leite materno é desconhecida; usar com cautela na lactação.

Comentários

- No teste de concentração urinária, o normal é atingir 800 mOsm/kg.

Dietiletilbestrol

Nome comercial. Destilbenol®.
Apresentação. Cpr revestidos de 1 mg.
Usos. Derivado do estrogênio indicado no tratamento de pacientes com câncer de próstata mestastático e câncer de mama metastático.
Contraindicações. Gestação, disfunção hepática ou renal, insuficiência cardíaca congestiva (ICC), hemorragia vaginal anormal ou não diagnosticada, história de doenças tromboembólicas com uso prévio de estrogênio.
Posologia. 1-3 mg/dia.
Modo de administração. Usado por VO com alimentos para diminuir os efeitos adversos no TGI.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção:* rápida.
- *Biotransformação:* metabolismo hepático.
- *Eliminação:* urina e fezes.

Ajuste para função hepática e renal. Uso não indicado nessas condições.
Efeitos adversos. Alteração do fluxo menstrual, sangramento vaginal, dismenorreia, amenorreia, síndrome pré-menstrual, candidíase vaginal, ginecomastia, náusea, vômito, distensão abdominal, icterícia colestática, cloasma, eritema multiforme, eritema nodoso, alopecia, hirsutismo, intolerância a lentes de contato, cefaleia,

enxaqueca, tontura, depressão, coreia, alteração do peso, edema, alterações da libido, parestesias na região perineal, trombose arterial ou venosa, hipercalcemia.
Interações. Rifampicina, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital induzem a sua metabolização, reduzindo os seus níveis. O uso concomitante com bromocriptina aumenta o risco de amenorreia. O uso com ciclosporina aumenta os seus níveis, aumentando o risco de nefro ou hepatotoxicidade. Os corticoides também podem aumentar os seus níveis.
Gestação e lactação. Não utilizar na gestação e na lactação.

Dimeticona (Simeticona)

Genérico e apresentações. Dimeticona (cpr de 40, 125 e 150 mg; fr-gts com 10 ou 15 mL com 75 mg/mL), dimeticona + metilbrometo de homatropina (fr-gts de 20 mL com 80 + 2,5 mg/mL).
Nomes comerciais. Anflat®, Dimetiliv®, Dimetiliv max®, Dimezin®, Finigas®, Flagass®, Flatex®, Flatol®, Flatol max®, Flu colic®, For gás®, Freegas®, Gastroflat®, Gastroflat max®, Gazyme®, Luftal max®, Luftal®, Luftcona®, Luftrin®, Mylicon®, Neo dimeticon®, Sanagas®, Sintaflat®.
Apresentações. Cpr de 40, 125 e 150 mg; fr-gts com 10 ou 15 mL com 75 mg/mL.
Usos. Excesso de gases no TGI, com desconforto abdominal (cólicas, flatulência, distensão do abdome).
Posologia. 40-125 mg/dose, 3-4x/dia. Dose máxima de 500 mg/dia. Lactentes: 4-6 gts, 3x/dia; até 12 anos: 6-12 gts, 3x/dia. Cada gota = 2,5 mg.
Modo de administração. VO, com as refeições.

Parâmetros farmacocinéticos

- Não é absorvida, sendo eliminada de forma inalterada nas fezes.

Ajuste para função hepática e renal. Não é necessário ajuste nessas condições.
Efeitos adversos. Pode ocorrer constipação.
Interações. Não foram relatadas interações significativas com dimeticona.
Gestação e lactação. Não há recomendações especiais.

Dissulfiram

Nomes comerciais. Antietanol®, Sarcoton® (associado com metronidazol).
Apresentações. Cpr de 250 mg.
Uso. Alcoolismo crônico.
Contraindicações. Hepatite aguda, miocardiopatia grave, oclusão coronariana, hipertensão portal.
Posologia. Iniciar com 500 mg, 1x/dia, por 1-2 semanas (dose máxima de 500 mg/dia). A dose de manutenção é de 250 mg/dia.
Modo de administração. VO. Não administrar até que o paciente esteja pelo menos 12 h sem ingerir álcool.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção:* é rápida.
- *Biodisponibilidade:* 70-90%.
- *Distribuição:* acumula-se no tecido adiposo com altas concentrações no fígado, nos rins e nos músculos.
- *Eliminação:* urina (80% é eliminado durante vários dias).

Ajuste para função hepática e renal. Evitar o uso na IH. Sem informação na IR na literatura consultada.
Efeitos adversos. Os mais comuns são sonolência, letargia, fadiga, cefaleia. Menos comuns são convulsões, diminuição da libido, neurite periférica, neurite óptica, encefalopatia, depressão, hepatite, *rash*, tremor.
Interações. Potencializa os efeitos da fenitonína e dos cumarínicos, podendo ser necessário reduzir as doses desses medicamentos. O uso com isoniazida e metronidazol pode causar reações tóxicas graves.

Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação (deve-se evitar). A secreção no leite materno é desconhecida, devendo ser evitado na lactação.

Comentários

- A duração do tratamento é determinada pela melhora do estado psicossocial do paciente e pelo estabelecimento do autocontrole.
- Se o álcool é utilizado durante o tratamento com dissulfiram, o paciente experimenta sintomas desagradáveis (náusea, vômito, dispneia, angina, palpitação, rubor facial) que desestimulam o seu uso. O álcool deve ser evitado pelo menos 14 dias após a descontinuação do dissulfiram para evitar essas reações desagradáveis.
- Monitorar periodicamente as provas de função hepática. O uso de dissulfiram a longo prazo pode levar ao hipotireoidismo; monitorar os níveis de TSH.
- Usar com cautela em pacientes diabéticos e com vasculopatia periférica.

Dutasterida

Nome comercial. Avodart®.
Apresentação. Cps de 0,5 mg.
Uso. Hiperplasia prostática benigna.
Contraindicação. Hipersensibilidade aos componentes da fórmula.
Posologia. 0,5 mg, 1x/dia.
Modo de administração. VO, com ou sem alimentos. Ingerir as cápsulas inteiras sem mastigá-las.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção:* é adequada a partir do TGI.
- *Pico plasmático:* 1-3 h.
- *Biodisponibilidade:* 60%, não sendo afetada pelos alimentos.
- *Biotransformação:* metabolismo hepático.
- *Ligação a proteínas plasmáticas:* > 99,5%.
- *Meia-vida:* 3-5 semanas.
- *Eliminação:* fezes (droga inalterada e metabólitos).

Ajuste para função hepática e renal. Não é necessário ajuste na IH; mas deve ser utilizado com cautela. Não é necessário ajuste na IR.
Efeitos adversos. Os mais comuns são impotência, diminuição da libido, distúrbios da ejaculação e ginecomastia. Outras reações relatadas foram alergias, incluindo *rash*, prurido, urticária e edema localizado.
Interações. Não foram descritas interações significativas.

Comentários

- Podem ser necessários até 6 meses para que os efeitos da droga apareçam.
- Categoria de risco X na gestação.

Fenazopiridina (Fempiridina)

Nomes comerciais. Pyridium®, Pyrisept®.
Apresentações. Drg de 100 e 200 mg.
Usos. Age como analgésico local da mucosa do trato urinário, sendo indicada em pacientes com dor vesical associada ou não com procedimentos urinários.
Contraindicações. IR (< 50 mL/min) ou IH.
Posologia. 100-200 mg, 3x/dia, por 2 dias.
Modo de administração. VO, após as refeições.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Biotransformação:* metabolismo hepático e em outros tecidos.
- *Eliminação:* urina (65% inalterada e 18% na forma de paracetamol).

Ajuste para função hepática e renal. Não usar na IH. DCE < 50-80 mL/min: administrar a cada 8-16 h.
Efeitos adversos. Cefaleia, tontura, alterações visuais, náusea, vômito, diarreia, anemia hemolítica, hepatite.

Interações. Não foram descritas interações significativas.
Gestação e lactação. Categoria de risco B na gestação. Sem informação na lactação na literatura consultada.

Comentários

- O mecanismo analgésico dessa droga é desconhecido.
- Está associada a inúmeros antibióticos para tratamento de infecção urinária.
- Deixa a urina com uma coloração laranja-avermelhada brilhante, podendo interferir nos resultados do exame de urina.

Filgrastima

Nomes comerciais. Filgrastim®, Filgrastrine®, Granomax®, Granulen®, Granulokine®, Ior leukocin®, Myograf®.
Apresentações. Fr-amp de 1 ou 2 mL com 300 μg; seringas preenchidas de 0,5 mL com 300 μg.
Usos. Estimulação da produção granulocítica na neutropenia induzida pela quimioterapia, neutropenia crônica idiopática grave, coleta periférica de precursores hematopoiéticos.
Contraindicação. Hipersensibilidade aos componentes da fórmula.

Posologia

- *Neutropenia pós-quimioterapia*: 5 μg/kg/dia; a dose pode ser aumentada em 5 μg/kg/dia de acordo com a duração e severidade da neutropenia; reduzir a dose para 5 μg/kg/dia quando os neutrófilos atingirem > 10.000/mm^3 por 3 dias consecutivos; se mais de 3 dias consecutivos com neutrófilos > 10.000/mm^3, descontinuar a medicação.
- *Neutropenia crônica idiopática*: 5 μg/kg/dia.

Modo de administração. Injeção SC diária ou infusão EV diária diluída em solução de glicose 5% durante 30 min. A primeira dose não deve ser administrada antes ou após 24 h da quimioterapia. Não pode ser diluída em soluções salinas.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Início de ação:* ~24 h.
- *Biotransformação:* metabolismo sistêmico.
- *Meia-vida:* 3,5 h.

Ajuste para função hepática e renal. Não é necessário ajuste nessas condições clínicas.
Efeitos adversos. Os mais comuns são febre, petéquias, *rash*, aumento da fosfatase alcalina, dor óssea, epistaxe, náusea, vômito, cefaleia, fraqueza, hipo/hipertensão, arritmias, esplenomegalia. Menos comumente, podem ocorrer reações alérgicas, alopecia, artralgia, vasculite cutânea, dispneia.
Interações. Possíveis interações com quimioterapia citotóxica mielossupressiva é evitada com a não administração 24 h antes e 24 após. Interações com fatores de crescimento hematopoiéticos e citocinas não foram investigados.
Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação. A secreção no leite materno é desconhecida; usar com cautela, portanto, na lactação.

Comentários

- Precauções extras devem ser tomadas no uso de filgrastima em qualquer malignidade com características mieloides, pois pode agir como um fator de crescimento.

Finasterida

Genérico. Finasterida.
Apresentações. Cpr de 1 ou 5 mg.
Nomes comerciais. Alfasin®, Calvin®, Capyla®, Fendical®, Finalop®, Finapecia®, Finastec®, Finastil®, Flaxin®, Nasterid-A®,

Pracap®, Prohair®, Pronasteron®, Propecia®, Proscar®, Prostide®.
Apresentações. Cpr de 1 ou 5 mg.
Usos. Alopecia androgênica apenas em homens, hiperplasia prostática benigna, hirsutismo.
Contraindicações. Uso em crianças, gestantes e lactentes.

Posologia

- *Alopecia androgênica*: 1 mg, 1x/dia.
- *Hiperplasia prostática benigna*: 5 mg, 1x/dia.
- *Hirsutismo*: 5 mg/dia.

Modo de administração. VO. Ingerir os comprimidos antes ou após as refeições.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção:* é adequada a partir do TGI.
- *Pico plasmático:* 2 h.
- *Biodisponibilidade:* 80%. Não é prejudicada pelos alimentos.
- *Biotransformação:* metabolismo hepático, formando metabólitos inativos.
- *Ligação a proteínas plasmáticas:* 93%.
- *Meia-vida:* 6 h.
- *Eliminação:* urina (33%), na forma de metabólitos, e fezes (57%).

Ajuste para função hepática e renal. Usar com cautela na IH. Não é necessário ajuste na IR.
Efeitos adversos. Os mais comuns incluem impotência, diminuição da libido, distúrbios da ejaculação, ginecomastia, dor testicular, hipotensão postural.
Interações. Não há evidências de interações significativas.
Gestação e lactação. Categoria de risco X na gestação. A secreção no leite materno é desconhecida, sendo contraindicada na lactação.

Comentários

- Mulheres em idade reprodutiva não devem tocar ou manipular essa medicação.

Flunarizina

Nomes comerciais. Flunarin®, Fluvert®, Fluzix®, Sibelium®, Vertigium®, Vertizan®, Vertix®.
Apresentações. Cps ou cpr de 10 mg; gts de 30 mL com 5 mg/mL.
Usos. Distúrbios labirínticos sintomáticos (síndrome de Menière, vertigem, náuseas, nistagmo); profilaxia da enxaqueca.
Contraindicações. Depressão, doença de Parkinson e distúrbios extrapiramidais.

Posologia

- *Vertigem*: 10-30 mg/dia.
- *Profilaxia da enxaqueca*: 10 mg/dia. Em idosos, usar metade da dose.

Modo de administração. VO, de preferência ao deitar.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção:* é adequada a partir do TGI.
- *Pico plasmático:* 2-4 h.
- *Biotransformação:* metabolismo hepático.
- *Ligação a proteínas plasmáticas:* > 90%.
- *Meia-vida:* ~18 dias.
- *Eliminação:* bile.

Ajuste para função hepática e renal. Usar com cautela na IH grave. Não é necessário ajuste na IR.
Efeitos adversos. Cansaço, sonolência, náusea, vômito, boca seca, ganho de peso, sintomas extrapiramidais, galactorreia.
Interações. O uso concomitante com depressores do SNC e anticolinérgicos pode

potencializar os efeitos adversos da droga. Carbamazepina, fenitoína e ácido valproico podem aumentar o metabolismo da flunarizina e um aumento da dose pode ser necessário. Evitar o consumo de álcool, pois a depressão sobre o SNC pode ser potencializada.

Gestação e lactação. Uso não recomendado.

Comentários

- Apresenta atividade anti-histamínica e bloqueadora dos canais de cálcio.

Goserelina

Nome comercial. Zoladex®.

Apresentações. Seringa com 3,6 mg; amp de 10,8 mg.

Usos. Câncer de próstata e de mama avançado (tratamento paliativo).

Contraindicações. Gestação e lactação.

Posologia. Seringas: 3,6 mg a cada 28 dias, durante 3 meses. Amp: 10,8 mg a cada 3 meses.

Modo de administração. Injeção SC na parede abdominal superior.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção:* SC: é rápida.
- *Pico plasmático:* 12-15 dias.
- *Meia-vida:* SC: ~4 h.
- *Eliminação:* urina.

Ajuste para função hepática e renal. Não é necessário ajuste nessas condições.

Efeitos adversos. Os mais comuns são cefaleia, labilidade emocional, depressão, dor óssea, insônia, calorões, disfunção sexual, diminuição da libido, impotência, sintomas de trato urinário inferior, diaforese. Menos comumente, podem ocorrer palpitação, taquicardia, edema, ICC, angina, hipertensão, infarto agudo do miocárdio (IAM); anorexia, náusea, vômito, diarreia, dor abdominal, dispepsia, úlcera; anemia, hemorragia; infecções.

Interações. Informação não descrita na literatura consultada.

Gestação e lactação. Categoria de risco X na gestação (endometriose) e D (câncer de mama avançado). É secretada no leite materno, sendo contraindicada na lactação.

Isotretinoína

Genérico. Isotretinoína.

Apresentações. Cpr de 10 ou 20 mg; bisnaga gel 0,05% 30 gr.

Nomes comerciais. Cecnoin®, Roacutan®, Vesanoid®.

Apresentações. Cpr de 10 ou 20 mg; cps gel de 10 mg.

Uso. Acne nodular grave e resistente a terapêuticas convencionais.

Contraindicações. Gestação ou risco de gestar, IH, hipervitaminose A, lipídeos séricos excessivamente elevados.

Posologia. A dose varia de 0,5-1 mg/kg/dia, em doses divididas, por 15-20 semanas (dose cumulativa de 120 mg/kg por tratamento).

Modo de administração. VO. Ingerir os comprimidos inteiros, sem mastigar e com os alimentos, pois há um aumento da biodisponibilidade da isotretinoína.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção:* é lenta a partir do TGI.
- *Pico plasmático:* 3-5 h.
- *Biotransformação:* metabolismo hepático, formando o metabólito ativo 4-oxo-isotretinoína.
- *Ligação a proteínas plasmáticas:* 99-100%, principalmente à albumina.
- *Meia-vida:* 21 h.
- *Eliminação:* urina e fezes em quantidades semelhantes.

Ajuste para função hepática e renal. A redução empírica das doses é recomendada na IH. Sem informação na IR na literatura consultada.

Efeitos adversos. Instabilidade emocional, alterações do comportamento, depressão, agressividade, irritabilidade, risco de suicídio, cefaleia, insônia, letargia, fadiga, convulsão; distúrbios visuais e auditivos; aumento das transaminases, hepatite, boca e mucosas secas, perda de peso, doença inflamatória intestinal, hemorragia intestinal; ceratite, irritação conjuntival; epistaxe; exantema, dermatite facial, prurido, granuloma piogênico, paroníquia, alopecia, acne fulminante, hirsutismo, fotossensibilidade; broncoespasmo; dor muscular, artralgia, tendinite; anemia, trombocitopenia, neutropenia, agranulocitose; aumento dos níveis de lipídeos séricos, hiperglicemia.

Interações. Os níveis de carbamazepina podem ser diminuídos. Evitar o uso com tetraciclina, fenitoína e corticosteroides. Os efeitos dos contraceptivos orais utilizados na lactação (progesterona) podem ser diminuídos. Evitar o consumo de álcool (pode aumentar os níveis lipídicos séricos se ingerido em excesso).

Gestação e lactação. Categoria de risco X na gestação. A secreção no leite materno é desconhecida, sendo seu uso contraindicado na lactação.

Comentários

- No caso de recorrência, pode-se tentar um novo ciclo de tratamento.
- Monitorar a função hepática e os lipídeos séricos durante o tratamento.
- Se diarreia grave, o tratamento deve ser descontinuado.

Lítio (Carbonato de lítio)

Genérico. Carbonato de lítio.

Apresentação. Cpr de 300 mg.

Nomes comerciais. Carbolim®, Carbolitium®, Carbolitium CR®.

Apresentações. Cpr de 300 mg; cpr de liberação lenta de 450 mg (Carbolitium CR).

Usos. Transtorno do humor bipolar, episódios de mania aguda em pacientes com transtorno bipolar, potencializador dos antidepressivos em episódio depressivo unipolar.

Contraindicações. IR e IC graves, desidratação ou em casos de depleção de sódio, arritmias ventriculares graves, bradicardia sinusal.

Posologia. No primeiro dia, 300 mg, 2x/dia; no segundo dia, 300 mg, 3x/dia. A dose usual é de 900-2.100 mg/dia, em 3 ou 4 tomadas. Os cpr de liberação lenta podem ser administrados 2x/dia. Em idosos, iniciar com 150 mg/dia e ir aumentando muito lentamente e de acordo com as litemias. A dose apropriada deve ser determinada pela resposta clínica e pela litemia. A retirada deve ser gradual (reduzir 25% por mês) para evitar a chance de recaída.

Modo de administração. VO. Administrar os comprimidos com alimentos para reduzir os efeitos adversos sobre o TGI. O paciente deve ingerir 2-3 L de água diariamente; mas evitar café, chá e bebidas alcoólicas, pois aumentam a diurese.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção:* o lítio é um metal alcalino, que é rápida e completamente absorvido após ingestão VO.
- *Pico plasmático:* 0,5-2 h com os comprimidos de liberação imediata; 4-12 h com os comprimidos de liberação lenta.
- *Biodisponibilidade:* não é afetada pelos alimentos; sendo de 95-100% para os comprimidos de liberação imediata e de 60-90% para os comprimidos de liberação lenta.
- *Biotransformação:* nenhuma.
- *Ligação a proteínas plasmáticas:* nenhuma.

- *Meia-vida:* 18-24 h; 36 h em idosos e insuficientes renais.
- *Eliminação:* urina (90-98% como droga inalterada), suor (4-5%) e fezes (1%).

Ajuste para função hepática e renal. Não é necessário ajuste na IH. Na IR:
DCE 10-50 mL/min: administrar 50-75% da dose normal;
DCE <10 mL/min: administrar 50-25% da dose normal.

Efeitos adversos. Os efeitos mais comuns são aumento do apetite, ganho de peso, edema, gosto metálico, xerostomia, náuseas, polidpsia, poliúria, fezes amolecidas, tremores, acne. Os menos comuns são alopecia, exacerbação da psoríase, *rash*, erupções aracneiformes, diarreia, anorexia, vômitos, arritmias, hipotensão, bradicardia, inversão da onda T, síncope, cefaleia, convulsão, diabete insípido, distonia, ataxia, tontura, vertigem, sedação, confusão, fadiga, fraqueza muscular, hipotireoidismo, hiperglicemia, leucocitose, nefrite intersticial, glomerulopatia, cáries dentárias, poliartrite.

Interações. O uso com carbamazepina, diltiazem, inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS), haloperidol, metildopa, fenotiazinas, fenitoína, antidepressivos tricíclicos e verapamil pode aumentar a neurotoxicidade do lítio. Os níveis de lítio podem ser aumentados por diuréticos, AINEs, inibidor da enzima conversora da angiotensina I (IECA), antagonista dos receptores da angiotensina II e tetraciclinas. O uso de lítio e IMAOs deve ser evitado. Evitar o uso com sibutramina. Lítio e clorpromazina podem ter as suas concentrações diminuídas.

Gestação e lactação. Categoria de risco D na gestação. É secretado no leite materno, sendo contraindicado na lactação.

Comentários

- Antes de iniciar o tratamento com lítio, é indicado exame clínico e laboratorial (hemograma, creatinina, ureia, eletrólitos, T4 livre, TSH, eletrocardiograma [ECG]).
- Cicladores rápidos e episódios mistos não respondem tão eficientemente ao lítio; nesses casos, está indicado o uso de outros estabilizadores do humor (p. ex., ácido valproico ou carbamazepina) isoladamente ou associados ao lítio.
- Usar com cautela em pacientes com doenças que podem predispor à desidratação.
- Nível sérico terapêutico na mania aguda: 0,8-1,2 mEq/L; e na terapia de manutenção do transtorno bipolar: 0,6-0,8 mEq/L; estes devem ser medidos após 12 h da última dose. Dosar a litemia cinco dias após atingir a dose-alvo. A toxicidade pelo lítio pode ocorrer mesmo com os níveis séricos da droga dentro da faixa terapêutica.
- Dieta hipossódica pode aumentar os níveis séricos do lítio.

Mesna

Genérico. Mesna.

Apresentação. Amp de 4 mL com 400 mg.

Nome comercial. Mitexan®.

Apresentações. Cpr de 400 ou 600 mg; amp de 4 mL com 400 mg.

Uso. Prevenção da cistite hemorrágica induzida por antineoplásicos.

Contraindicação. Hipersensibilidade aos componentes da fórmula.

Posologia. Os esquemas de administração variam de acordo com os protocolos para o tratamento das neoplasias. A dose geralmente corresponde a 20-80% da dose de ciclofosfamida administrada (300-400 mg/m^2), em doses divididas (2-3x). A primeira dose é administrada junto com o antineoplásico, e as demais, em intervalos de 3-4 h.

Modo de administração. VO ou EV (administrada em infusão em 15-30 min e com uma diluição em SF de 1-20 mg/mL). A amp pode ser utilizada por VO.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção:* é adequada no TGI.
- *Pico plasmático:* 2-3 h.
- *Biodisponibilidade:* 45-75%.
- *Distribuição:* não é distribuída para os tecidos.
- *Biotransformação:* metabolismo intravascular a dissulfito de mesna, o qual é reduzido novamente a mesna nos túbulos renais após filtração glomerular.
- *Ligação a proteínas plasmáticas:* 69-75%.
- *Meia-vida:* 24 min para a droga parenteral; 72 min para o dissulfito de mesna.

Efeitos adversos. *Rash*, alergia, náusea, vômito, anafilaxia, reações no local de injeção, mialgia, taquicardia, taquipneia.
Interações. Não foram confirmadas alterações significativas com outros medicamentos.
Gestação e lactação. Categoria de risco B na gestação. A secreção no leite materno é desconhecida, não recomendada na lactação.

Metilfenidato

Nomes comerciais e apresentações. Concerta® (cpr de 18, 36 e 54 mg), Ritalina® (cpr sulcados de 10 mg), Ritalina LA® (cps gelatinosas de 20, 30 ou 40 mg com micrograânulos de liberação prolongada).
Usos. Transtorno de déficit de atenção/hiperatividade, manejo sintomático da narcolepsia.
Contraindicações. Ansiedade, agitação, glaucoma, transtorno de Tourette, uso de IMAO nos últimos 14 dias; discinesias, tiques, hipertireiodismo, arritmias cardíacas, psicoses.
Posologia. Em crianças, em geral inicia-se com 5 mg, 1-2x/dia, aumentando em 5-10 mg por semana até uma dose que costuma ser de 1,2 mg/kg/dia. Em adultos, a dose é de 30-40 mg, podendo ser aumentada até 60 mg/dia em 2-3 tomadas.
Modo de administração. VO. Administrar preferencialmente 30 min depois das refeições. Ingerir a última dose do dia até as 18 horas para evitar insônia. Os comprimidos de Ritalina LA® podem ser administrados 1x/dia. Os comprimidos de Concerta® devem ser ingeridos inteiros em única dose pela manhã.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção:* rápida e completa a partir do TGI. A ingestão de alimentos altera a velocidade de absorção, mas não a sua quantidade.
- *Pico plasmático:* 2 h.
- *Biotransformação:* metabolismo hepático, amplo metabolismo de primeira passagem.
- *Ligação a proteínas plasmáticas:* 15%.
- *Meia-vida:* 2-4 h.
- *Eliminação:* urina (97%), na forma de metabólitos e de droga inalterada, e fezes (3%).

Ajuste para função hepática e renal. Dados não disponíveis na bibliografia consultada.
Efeitos adversos. Os efeitos mais comuns são dor abdominal, anorexia, diarreia, náusea, vômito, perda de peso, insônia, nervosismo. Menos comumente, podem ocorrer cefaleia, tontura, depressão, febre, síndrome neuroléptica maligna, psicose, distúrbio do crescimento, dependência e abuso, tremor, distúrbios visuais, erupção cutânea, urticária, queda de cabelo, eritema multiforme, arritmias, angina, hipo/hipertensão, palpitação, anemia, leucopenia, púrpura trombocitopênica, aumento das transaminases, artralgia.
Interações. Pode causar hipertensão quando utilizado em combinação com IMAO. Clorpromazina, delavirdina, fluoxetina, miconazol, paroxetina, pergolida, quinidina, quinino, ritonavir e ropinirol podem aumentar os seus níveis. O metilfenidato pode aumentar os níveis de fenitoína, fe-

nobarbital e varfarina. Provoca aumento da toxicidade de clonidina e sibutramina. Evitar o consumo de álcool (pode causar depressão do SNC).

Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação. A secreção no leite materno é desconhecida; usar com cautela na lactação.

Comentários

- Durante o tratamento prolongado, realizar hemograma completo, função cardíaca (arritmias, hipertensão) e função hepática periodicamente.
- Alertar os pacientes para o risco de dependência e abuso.
- Monitorar o crescimento em crianças que utilizam a medicação por longos períodos.
- Usar com cautela em pacientes com transtorno do humor bipolar, doença cardiovascular, diabete melito e convulsões.

Nicotina

Nomes comerciais e apresentações. Goma de mascar de 2 ou 4 mg: Nicorette®, Niquitin DP®. Adesivos transdérmicos de 7, 14 ou 21 mg: Niquitin DP®.

Uso. Cessação do tabagismo para o alívio dos sintomas de abstinência à nicotina.

Contraindicações. Pós-infarto do miocárdio ou AVE imediato, arritmias cardíacas graves, angina instável.

Posologia. Goma de mascar: > 20 cigarros/dia: goma de 4 mg; ≤ 20 cigarros/dia: goma de 2 mg. Adesivo transdérmico: usar 1 adesivo/dia; em geral utiliza-se o adesivo de 14 mg. A redução da dose é progressiva por 3 meses na goma de mascar e por até 1 ano no adesivo transdérmico.

Modo de administração. Goma de mascar: mastigar sempre que o paciente sentir vontade de fumar; máximo de 24 gomas.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Goma de mascar:* é absorvida na mucosa oral, apresentando metabolismo de primeira passagem (doses séricas elevadas como as que ocorrem com o cigarro não são observadas), sendo os principais metabólitos ativos a cotinina e o trans-3-hidroxicotinina. Liga-se a 5% às proteínas plasmáticas. A excreção ocorre na urina na forma de metabólitos ativos.
- *Adesivo transdérmico:* é rapidamente absorvido através da pele. Liga-se a 5% às proteínas plasmáticas. O pico plasmático ocorre em 8-9 h, e a duração é de 24 h. Sofre metabolização hepática, sendo os principais metabólitos a cotinina e a nicotina-1-N-óxido, ambos ativos. A excreção ocorre predominantemente na urina. A meia-vida é de 4 h.

Ajuste para função hepática e renal. Não é necessário ajuste nessas condições, mas recomenda-se cautela na sua utilização.

Efeitos adversos. Goma de mascar: aftas, aumento da salivação, cefaleia, desconforto do TGI, irritação da garganta. Adesivo transdérmico: reações cutâneas (queimação, prurido, *rash*).

Interações. Os efeitos da adenosina são aumentados. A cimetidina aumenta os seus níveis.

Gestação e lactação. Contraindicado na gestação (categoria de risco D), exceto se a grávida não suportar parar de fumar sem a reposição de nicotina. É secretada no leite materno; evitar, portanto, o uso na lactação.

Comentários

- Usar com cautela em pacientes com hipertireoidismo, diabete melito, feocromocitoma, história de úlcera péptica, doença arterial coronariana, angina e hipertensão.

- Pacientes que estejam usando mais de uma forma de reposição de nicotina concomitantemente ou que não pararam de fumar durante o tratamento podem apresentar sintomas de intoxicação.

Octreotida

Nomes comerciais e apresentações. Sandostatin® (amp de 1 mL com 0,05, 0,1 ou 0,5 mg), Sandostatin LAR® (fr-amp de 10, 20 ou 30 mg - forma de depósito).
Usos. Acromegalia, síndromes carcinoides (vipomas, gastrinomas, insulinomas), diarreia da AIDS, fechamento de fístulas intestinais.
Contraindicação. Hipersensibilidade aos componentes da fórmula.

Posologia

- Sandostatin LAR®: iniciar com 20 mg, a cada 4 semanas, por 3 meses; ajustar a dose de acordo com os níveis do hormônio de crescimento e de IGF-1 (dose máxima de 30 mg/semana).
- *Síndromes carcinoides* (Sandostatin®): iniciar com 0,1-0,6 mg/dia em doses divididas (2-4x/dia); após, 0,5-0,75 mg/dia em 2 ou 3 tomadas.

Modo de administração. IM, EV ou SC. Sandostatin LAR® deve ser administrado por via IM na região glútea. Sandostatin® pode ser administrado por via EV ou SC.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Biotransformação:* metabolismo hepático.
- *Ligação a proteínas plasmáticas:* 65%.
- *Meia-vida:* 1,7-1,9 h.
- *Eliminação:* urina.

Ajuste para função hepática e renal. Não é necessário ajuste nessas condições clínicas, mas deve ser utilizado com cautela.

Efeitos adversos. Os efeitos mais comuns incluem bradicardia, dor torácica, fadiga, tontura, cefaleia, convulsão, ansiedade, câibras, fraqueza, febre, hiperglicemia, dor abdominal, diarreia, flatulência, constipação, náusea, vômito, redução das secreções do TGI, acloridria, coledocolitíase, anticorpos contra a octreotida, dispneia, infecções do trato respiratório. Menos comumente, podem ocorrer pancreatite, aumento das transaminases, hepatite, distúrbios da condução cardíaca, hipotensão, oligúria, edema, *rash*, prurido, anemia, artralgia, entre outros.
Interações. A octreotida pode reduzir os níveis de ciclosporina. A secreção de cimetidina é retardada. A biodisponibilidade de bromocriptina é aumentada.
Gestação e lactação. Categoria de risco B na gestação. A secreção no leite materno é desconhecida; usar com cautela na lactação.

Comentários

- Usar com cautela em pacientes com ICC ou naqueles com distúrbio da condução ou em uso de drogas que alteram a frequência cardíaca ou o ritmo.
- É recomendada a monitoração da glicemia.

Oxibutinina

Nomes comerciais. Frenurin®, Incontinol®, Retemic®, Retemic UD®.
Apresentações. Cpr de 5 mg; xpe de 120 mL com 1 mg/mL; cpr de liberação prolongada de 10 mL.
Usos. Antiespasmódico urinário para alívio de sintomas urológicos relacionados com a micção em pacientes com bexiga neurogênica espástica não inibida e bexiga neurogênica reflexa; enurese noturna em crianças com 5 anos ou mais.
Contraindicações. Glaucoma de ângulo fechado, obstrução completa ou parcial do TGI, obstrução do trato urinário, retenção urinária, megacólon tóxico, car-

diopatia descompensada, colite grave, hipovolemia.
Posologia. Adultos: 5 mg, 2-3x/dia (dose máxima de 5 mg, 4x/dia). Crianças maiores de 5 anos: 5 mg, 2x/dia (dose máxima de 5 mg, 3x/dia). A colher medida é de 5 mg/5 mL. Cpr de liberação prolongada: 10 mg, 1x/dia (dose máxima de 30 mg/dia), em adultos; 5 mg, 1x/dia, em crianças menores de 5 anos.
Modo de administração. VO. Os comprimidos de liberação prolongada podem ser administrados com ou sem alimentos; os demais comprimidos devem ser ingeridos com o estômago vazio.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção:* é adequada a partir do TGI.
- *Início de ação:* 30-60 min.
- *Pico de ação:* 3-6 h.
- *Duração de ação:* 6-10 h; > 24 h com os comprimidos de liberação prolongada.
- *Biodisponibilidade:* 6%.
- *Biotransformação:* metabolismo hepático, metabolismo de primeira passagem.
- *Eliminação:* urina.

Ajuste para função hepática e renal. Usar com cautela nessas condições clínicas.
Efeitos adversos. Os mais comuns são tontura, sonolência, boca seca, constipação, retenção urinária, palpitação, edema periférico, hipertensão, vasodilatação, cefaleia, confusão, nervosismo, pele seca, náusea, dor abdominal, dispepsia, diarreia, flatulência, fraqueza, visão borrada, midríase. Os menos comuns são ciclopegia, supressão da lactação, impotência, convulsão, taquicardia.
Interações. Efeitos anticolinérgicos aditivos com agentes anti-histamínicos e anticolinérgicos. Pode ocorrer sedação com outros depressores do SNC e com álcool.
Gestação e lactação. Categoria de risco B na gestação. A secreção no leite materno é desconhecida; usar com cautela na lactação.

Comentários

- Intervalos periódicos de suspensão da droga devem ser realizados.
- Usar com cautela em idosos, devido aos seus efeitos anticolinérgicos.

Raloxifeno

Nome comercial. Evista®.
Apresentação. Cpr de 60 mg.
Usos. Profilaxia e tratamento da osteoporose em mulheres na pós-menopausa, redução do risco de câncer de mama em mulheres na pós-menopausa com osteoporose.
Contraindicações. Gestação, lactação, história de tromboembolismo venoso.
Posologia. 60 mg, 1x/dia.
Modo de administração. VO, com ou sem alimentos.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção:* rápida, ~60%.
- *Início de ação:* 8 semanas.
- *Ligação a proteínas plasmáticas:* > 95%.
- *Biotransformação:* metabolismo hepático, com intenso efeito de primeira passagem.
- *Biodisponibilidade:* ~2%.
- *Meia-vida:* 28-33 h.
- *Eliminação:* principalmente pelas fezes.

Ajuste para função hepática e renal. A segurança e a eficácia na disfunção hepática ainda não foram estabelecidas. Provavelmente segura na IR.
Efeitos adversos. Edema periférico, ondas de calor, artralgia, espasmo muscular, colelitíase, eventos tromboembólicos venosos e tromboflebite superficial, trombocitopenia, mastalgia, desconforto no TGI.
Interações. A colestiramina reduz a absorção de raloxifeno. O efeito da varfarina pode ser alterado, monitorar o tempo de protrombina.

Gestação e lactação. Categoria de risco X na gestação. Contraindicado na lactação.

Comentários

- O raloxifeno é um modulador seletivo dos receptores de estrogênio, que atua do mesmo modo que o estrogênio na prevenção da osteoporose, porém bloqueia a ação deste nos tecidos mamários e uterinos.

Riluzol

Nome comercial. Rilutek®.
Apresentação. Cpr revestidos de 50 mg.
Uso. Tratamento da esclerose lateral amiotrófica. Efetivo em prolongar a sobrevida e o tempo até a traqueostomia.
Contraindicações. Disfunção hepática com aumento acima de 3 vezes o limite superior da normalidade das transaminases.
Posologia. 50 mg, 2x/dia. Não há benefício com o aumento da dose, e os efeitos adversos aumentam substancialmente.
Modo de administração. VO, 1 h antes ou 2 h após as refeições.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção:* 90%; reduzida quando administrada com alimentos.
- *Ligação a proteínas plasmáticas:* 96%.
- *Biotransformação:* intenso metabolismo hepático.
- *Biodisponibilidade:* 60%.
- *Meia-vida:* 12 h.
- *Excreção:* urina (90%, a maioria na forma de metabólitos) e fezes (5%).

Ajuste para funçao hepática e renal. Usar com cautela nessas condições clínicas, principalmente na IH.
Efeitos adversos. Reação anafilactoide, angioedema, pancreatite, fraqueza, náuseas, cefaleia, dor abdominal, tontura, taquicardia, alteração da sensibilidade, alteração das provas de função hepática.
Interações. Diclofenaco, diazepam, imipramina, teofilina, amitriptilina e fluoroquinolonas podem aumentar os níveis de riluzol. Com rifampicina e omeprazol, a taxa de eliminação de riluzol pode ser aumentada.
Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação. Uso não recomendado na lactação.

Comentários

- Seu mecanismo de ação é desconhecido. Sugere-se que atue inibindo a liberação de glutamato e inativando os canais de sódio voltagem-dependentes.

Succinilcolina (Suxametônio)

Nome comercial. Succinil colin®, Succitrat®.
Apresentações. Fr-amp com 100 ou 500 mg, em 5 ou 10 mL respectivamente.
Usos. Entubação e procedimentos rápidos, relaxante muscular durante cirurgia.
Contraindicações. História familiar ou pessoal de hipertermia maligna, miopatias associadas com CPK elevado, glaucoma de ângulo fechado, lesão ocular penetrante.
Posologia. EV: 1-1,5 mg/kg (máx. de 150 mg); manutenção: 0,04-0,07 mg/kg a cada 5-10 min. IM: 2,5-4 mg/kg (máx. de 150 mg).
Modo de administração. IM profunda ou EV. Pode ser utilizada sem diluir. É incompatível com bicarbonato de sódio, tiopental e fenobarbital.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Início de ação:* 2-3 min com o uso IM; 1 min com o uso EV.
- *Duração de ação:* 10-30 min; 5 min com o uso EV.
- *Biotransformação:* hidrólise no plasma pela pseudocolinesterase.

Ajuste para função hepática e renal. A dose deve ser reduzida em pacientes com

doença hepática grave. Sem informação na IR na literatura consultada.

Efeitos adversos. Bradicardia, hipotensão, arritmias cardíacas, taquicardia, hipertensão, aumento dos níveis de potássio, broncoespasmo, miopatia, eritema, hipertermia maligna, aumento da pressão intracraniana (prevenida com lidocaína), aumento da pressão intraocular.

Interações. Drogas anticolinesterásicas (neostigmina, fisostigmina) em combinação com succinilcolina podem causar colapso cardiovascular. Aumentam os seus efeitos: ciclofosfamida, contraceptivos orais, lidocaína, pancurônio, lítio, sais de magnésio, cloroquina, metoclopramida, terbutalina e procaína. O bloqueio neuromuscular é prolongado com o uso de anestésicos inalatórios, anestésicos locais, bloqueadores dos canais de cálcio, antiarrítmicos, antibióticos (aminoglicosídeos, tetraciclinas, vancomicina, clindamicina) e imunossupressores (ciclosporina).

Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação. A secreção no leite materno é desconhecida; usar com cautela na lactação.

Comentários

- O risco de bradicardia é menor se utilizada atropina.
- É o anestésico com maior potencial para hipertermia maligna.
- Usar com cautela em pacientes com denervação do músculo esquelético.

Tansulosina

Nomes comerciais. Omnic®, Secotex®.

Apresentação. Cps de 0,4 mg.

Usos. É um bloqueador dos receptores prostáticos α-1, indicado no tratamento dos sintomas funcionais da hiperplasia prostática benigna.

Contraindicação. Hipersensibilidade aos componentes da fórmula.

Posologia. 0,4 mg, 1x/dia. Após 2-4 semanas, a dose pode ser aumentada para 0,8 mg, 1x/dia, nos pacientes com pouca resposta.

Modo de administração. É indicada 1 cps/dia, VO, após o café da manhã.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção:* é adequada a partir do TGI.
- *Biodisponibilidade:* 30% quando administrada com alimentos. Esses podem retardar o pico plasmático em 1-2 h.
- *Biotransformação:* metabolismo hepático.
- *Ligação a proteínas plasmáticas:* principalmente à α-1 e à glicoproteína ácida.
- *Meia-vida:* 14-15 h.
- *Eliminação:* urina (76%, < 10% na forma inalterada) e fezes (21%).

Ajuste para função hepática e renal. Usar com cautela nos pacientes com IH. Não é indicado nos pacientes com IR importante, DCE < 10 mL/min.

Efeitos adversos. Os mais comuns incluem hipotensão ortostática, alterações da ejaculação, cefaleia, tontura, fraqueza, diarreia, náusea, desconforto abdominal, palpitações, rinite, erupção cutânea, priapismo, edema.

Interações. Bloqueadores α-adrenérgicos e bloqueadores dos canais de cálcio podem aumentar o risco de hipotensão, assim como os betabloqueadores e os inibidores da 5-fosfodiesterase. A cimetidina pode aumentar os seus níveis. Podem aumentar os seus níveis os inibidores da CYP2D6 (clorpromazina, delavirdina, fluoxetina, miconazol, paroxetina, quinidina, quinino, ritonavir e ropinirol) e os inibidores da CYP3A4 (antifúngicos azólicos, claritromicina, diclofenaco, doxiciclina, eritromicina, isoniazida, nefazodona, nicardipina, propofol, inibidores da protease, quinidina, telitromicina e verapamil). Indutores da CY3A4 (carbamazepina, fe-

nitoína, fenobarbital) podem reduzir os seus níveis.

Comentários

- Usar com cautela em pacientes utilizando concomitantemente inibidores da 5-fosfodiesterase (sildenafil, vardenafil, tadalafil), com hipotensão ortostática e com IR ou IH.

Terlipressina

Nome comercial. Glypressin®.
Apresentação. Fr-amp com 1 mg e amp de 5 mL de diluente.
Uso. Hemorragia por varizes esofágicas.
Contraindicações. Choque séptico, gestação.
Posologia. Dose inicial de 2 mg; administrar doses subsequentes de 1-2 mg a cada 4 h até que o sangramento tenha sido controlado ou até o máximo de 48 h.
Modo de administração. *Bolus* EV.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Meia-vida:* após injeção de dose única de 5, 10 e 20 μg/kg de peso corporal, a meia-vida de distribuição foi de 8 min e a de eliminação, de 50 min.
- *Volume de distribuição:* 0,7 L/kg.
- *Depuração plasmática:* 9 mL/kg de peso corporal.

Ajuste para função hepática e renal. Sem informação nessas condições na literatura consultada.
Efeitos adversos. Palidez, aumento da pressão arterial, dor abdominal, náusea, diarreia, cefaleia, bradicardia, necrose no local de aplicação.
Interações. Os efeitos hipotensores dos betabloqueadores podem ser potencializados. Usar com cautela em pacientes em uso de outras drogas bradicárdicas.
Gestação e lactação. Uso contraindicado na gestação; a terlipressina pode causar contrações uterinas e diminuição do fluxo sanguíneo uterino. A lactação também não é recomendada.

Comentários

- Devem ser monitorados durante a administração da droga: ECG, pressão arterial, frequência cardíaca, balanço hídrico.

Tolterodina

Nomes comerciais e apresentações. Detrusitol® (cpr de 1 e 2 mg), Detrusitol LA® (cps de 4 mg).
Usos. Hiperatividade vesical com sintomas de urgência e incontinência urinária.
Contraindicações. Retenção urinária, glaucoma de ângulo fechado, obstrução do TGI, miastenia grave.
Posologia. Cpr de liberação imediata: 2 mg, 2x/dia; a dose pode ser reduzida para 1 mg, 2x/dia, de acordo com a resposta e a tolerabilidade individual. Cps de liberação prolongada: 4 mg, 1x/dia; a dose pode ser reduzida para 2 mg, 2x/dia, de acordo com a resposta e a tolerabilidade individual.
Modo de administração. VO.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Pico plasmático:* 1-2 h para os comprimidos de liberação imediata; 2-6 h com as cápsulas de liberação prolongada.
- *Biotransformação:* é metabolizada principalmente pela isoenzima CYP2D6 do citocromo P450, resultando no metabólito 5-hidrometil; uma pequena parte é metabolizada pela isoenzima CYP3A4 no derivado inativo N-dealquilado.
- *Ligação a proteínas plasmáticas*: > 96%.
- *Meia-vida*: ~10 h para os comprimidos de liberação imediata; ~18 h com as cápsulas de liberação retardada.
- *Eliminação:* urina (77%) e fezes (~17%); < 1% é excretado na forma inalterada.

Ajuste para função hepática e renal. Na IH, usar 1 mg, 2x/dia (cpr de liberação imediata); 2 mg/dia (cps de liberação prolongada). Na IR (DCE 10-30 mL/min), usar 1 mg, 2x/dia (cpr de liberação imediata); 2 mg/dia (cps de liberação prolongada).
Efeitos adversos. Os mais comuns incluem boca seca, cefaleia, sonolência, fadiga, tontura, ansiedade, dor abdominal, constipação, dispepsia, diarreia, visão alterada, artralgia, disúria, sintomas gripais, pele seca. A tolterodina tem o potencial de prolongar o intervalo QT com doses supraterapêuticas.
Interações. Inibidores da CYP2D6 podem aumentar os níveis de tolterodina (clorpromazina, delavirdina, fluoxetina, miconazol, paroxetina, pergolida, quinidina, quinino, ritonavir e ropinirol). Inibidores da CYP3A4 podem aumentar os níveis de tolterodina (antifúgicos azólicos, claritromicina, diclofenaco, doxiciclina, eritromicina, isoniazida, nefazodona, nicardipina, propofol, inibidores de protease, quinidina e verapamil). O uso concomitante com outros agentes anticolinérgicos pode aumentar os efeitos adversos. Carbamazepina, nevirapina, fenobarbital, fenitoína e rifampicinas podem diminuir os seus níveis.
Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação. A secreção no leite materno é desconhecida; uso não recomendado na lactação.

Comentários

- Reduzir a dose para 1 mg, 2x/dia, em pacientes que utilizam inibidores da isoenzima CYP3A4.

Trimetazidina

Nome comercial. Vastarel®.
Apresentação. Cpr revestido de 20 mg.
Uso. Cardiopatia isquêmica.
Contraindicação. Hipersensibilidade aos componentes da fórmula.
Posologia. 20-40 mg, 3-4x/dia.
Modo de administração. VO, com alimentos.

Parâmetros farmacocinéticos

- Não relatados na literatura consultada.

Ajuste para função hepática e renal. Informação não disponível na literatura consultada.
Efeitos adversos. O fármaco é muito bem tolerado. Podem ocorrer náuseas, vômitos, sintomas parkinsonianos reversíveis com a interrupção do tratamento (raro).
Interações. Não foram descritas interações com os principais fármacos utilizados em cardiologia.
Gestação e lactação. Medicamento não testado nessas condições.

Comentários

- Supostamente, este fármaco age protegendo o metabolismo energético das células expostas à isquemia, evitando a queda dos níveis intracelulares de ATP.

Varenicilina

Nome comercial. Champix®.
Apresentações. Cpr revestidos de 0,5 e 1 mg.
Uso. Tratamento adjuvante na cessação do tabagismo.
Contraindicação. Hipersensibilidade aos componentes da fórmula.

Posologia

- *Doses iniciais*. Dias 1-3: 0,5 mg, 1x/dia. Dias 4-7: 0,5 mg, 2x/dia.
- *Manutenção (semana 2-12)*. 1 mg, 2x/dia.

Modo de administração. VO, com alimentos ou com água para diminuir o desconforto no TGI.

Parâmetros farmacocinéticos

- *Absorção:* é adequada a partir do TGI. Não é afetada pelos alimentos.
- *Pico plasmático:* 3-4 h.
- *Biotransformação:* metabolismo hepático, formando metabólitos ativos.
- *Ligação a proteínas plasmáticas:* 20%.
- *Meia-vida:* 24 h.
- *Eliminação:* urina (92% como droga inalterada).

Ajuste para função hepática e renal. Não é necessário ajuste na IH. Na IR (< 30 mL/min), iniciar com 0,5 mg, 1x/dia (dose máxima de 0,5 mg, 2x/dia).

Efeitos adversos. Os mais comuns são insônia, cefaleia, pesadelos, náusea, sonolência, letargia, mal-estar, *rash*, flatulência, dor abdominal, constipação, boca seca, dispepsia, vômito, aumento do apetite, anorexia, refluxo gastrintestinal, dispneia, rinorreia.

Interações. Não foram relatadas interações de varenicilina com outras medicações. Entretanto, a cessação do tabagismo pode alterar as propriedades farmacocinéticas de outras drogas, como teofilina, varfarina e insulina.

Gestação e lactação. Categoria de risco C na gestação. A secreção no leite materno é desconhecida; uso não recomendado na lactação.

Comentários

- Iniciar a medicação uma semana antes da data programada para o fim do hábito.
- Utilizar por 12 semanas e interromper se o paciente não mantiver a abstinência.

REFERÊNCIAS

Brunton LL, Lazo JS, Parker KL. Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 11th ed. New York: McGraw-Hill; 2006.

Cordioli AV, editor. Psicofármacos: consulta rápida. 3. ed. Porto Alegre: Artmed; 2005.

Fuchs FD, Wannmacher L, Ferreira MB. Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004.

Lacy CF, Armstrong LL, Goldman MP, Lance LL. Drug information handbook international. 17th ed. Ohio: Lexi-Comp.; 2008-2009.

Pedroso ERP, Oliveira RG. Blackbook: clínica médica. 1. ed. Belo Horizonte: Blackbook; 2007.

Sadock BJ, Sadock VA, Sussman N. Manual de farmacologia psiquiátrica de Kaplan & Sadock. 4. ed. Porto Alegre: Artmed; 2006.

Sweetman SC. Martindale guía completa de consulta fármaco-terapéutica. 2. ed. Barcelona: Pharma; 2006.

ÍNDICE

AAS, 223, 827
Abacavir, 524
ABC, 524
Abciximabe, 222
Abelcet®, 485
Abiflan®, 831
Abilify®, 803
Ablok®, 162, 174, 188
Absorção, 75-76
Absten S®, 249
Acamprosato, 903
Acarbose, 271
Accupril®, 200
Accuvit®, 892
Acemedrox®, 380
Acetamil®, 847
Acetaminofeno, 847
Acetato de medroxiprogestero-
na, 373
Acetazolamida, 591
Aceticil®, 223, 827
Acetilcefuroxima, 415
Acetilcisteína, 726
Acetilol®, 847
Acetofen®, 847
Acetoflux®, 380
Acfol®, 389
Acibio®, 573
Aciclofar®, 573
Aciclor®, 573
Aciclovan®, 573
Aciclovir, 573
Acidex®, 347
Ácido
acetilsalicílico, 223, 665, 827
ascórbico, 891, 900
biliar (Resinas sequestradoras),
301-302
clavulânico, 397, 407
fólico, 389
folínico, 390
mefenâmico, 828
micofenólico, 873
nalidíxico, 438
nicotínico, 300-301, 897
pipemídico, 439
tolfenâmico, 665
ursodesoxicólico, 903
valproico/valproato de sódio,
651, 667
zoledrônico, 630
Acidogel®, 347
Acidose metabólica, 611-612
Acinic®, 300, 897
Acitretina, 904
Aciveral®, 573
Acivirax®, 573
Aclasta®, 630
Acticalcin®, 632
Actilyse®, 234
Activelle®, 381
Actonel®, 629
Actos®, 262
Actparin®, 229
Adalat®, 206
Adalex retard®, 206
Adalimumabe, 857
Adeforte®, 892
Adefovir, 575
Adegrip®, 846
Adenocard®, 173
Adenosina, 173
Aderogil D3®, 892
Adesão ao tratamento, 28
Adesivo transdérmico, 371-372
Adnax®, 711
Adoless®, 365
Adrecon®, 313
Adrenalina, 239
Ad-til®, 892
Advil®, 835
Aenol®, 162, 174
Aerodiol®, 379
Aerojet®, 731
Aerolin®, 731
AFBM®, 892
Afopic®, 389
Agasten®, 709
Agenerase®, 536
Agente serotoninérgico, 251
Agente catecolaminérgico,
248-250
Aglucil®, 265
Aglucose®, 271
Agonistas
adrenérgicos, 241
b2-adrenérgicos, 750-735
do GLP1, 272
dopaminérgicos, 679-681
Agrastat®, 227
Akineton®, 684
Albendazol, 503
Alcaloides do Ergot, 672-674
Álcool, 131
Alcytam®, 776
Aldactone®, 593
Aldosterin®, 593
Alendil®, 626
Alendil cálcio D®, 619, 622, 626
Alendrin®, 626
Alendronato, 626
Alenia®, 734, 740
Alenthus XR®, 783
Alerfin®, 739
Alergaliv®, 718
Alergo filinal®, 711
Alergolon®, 315
Alerzin®, 714
Aletir®, 714
Alfacalcidol, 622
Alfad®, 622
Alfa-epoetina humana
recombinante, 392-393
Alfainterferona 2A®, 581
Alfasin®, 911
Algi dorserol®, 831, 847, 883
Algi reumatril®, 847, 835
Algi tanderil®, 831, 847, 883
Algiflex®, 835
Alginac®, 831
Algirona®, 846
Algy-Flanderil®, 835
Alisquireno, 213
Alivian®, 837
Alivium®, 835
Allegra®, 717
Allestra®, 365
Allexofedrin®, 717
Alois®, 696
Alopurinol, 849
Alprazolam, 751-752
Alteplase, 234
Altiva®, 717
Altrox®, 752
Aludroxil®, 347
Alvesco®, 741
Amantadina, 685
Amaryl®, 266
Ambisome®, 486
Ambra-sinto T®, 452
Ambroflux®, 723
Ambrol®, 723
Ambrosil®, 464
Ambroxol, 723
Amelovas®, 166, 202
Amicacina, 428, 559
Amicilon®, 428, 559
Amilinomiméticos, 275-276
Amilopil®, 166
Aminoglicosídeos, 428-433
Amiobal®, 173
Amiodarona, 173
Amioron®, 173
Amirona®, 173
Amissuprida, 802
Amitriptilina, 667, 771
Amlocor®, 166, 202
Amlodil®, 202
Amlovasc®, 166, 202
Amoxacin®, 396
Amoxibron®, 396
Amoxicap®, 396
Amoxicilina + ácido clavulânico,
397
Amoxicilina + sulbactam, 399
Amoxil®, 396
Amoxicilina, 396
Amoximed®, 396
Amoxina®, 396
Amoxi-ped®, 396
Amoxitan®, 396
Amphocil®, 485
Ampiciflan®, 399
Ampicilab®, 399
Ampicilase®, 399
Ampicilin®, 399
Ampicilina, 399
Ampicilina + sulbactam –
sultamicilina, 400
Ampicimax®, 399
Ampilozin®, 399
Amplacilina®, 399
Amplacin®, 399
Amplictil®, 329, 796
Amplium®, 521
Amplobiotic®, 454
Amplocilin®, 399
Amprenavir, 536
Amytril®, 771
Anabolizantes, 132
Anabron®, 723
Anacyclin®, 365
Anador®, 846
Anaerocid®, 466
Anafranil®, 772
Anagripe®, 847
Analgésicos opioides, 811-824
Analgesil®, 846
Analgesin®, 223, 827, 847
Análogos aos nucleosídeos, 523
Anangor®, 822
Anartrit®, 839
Anatyl®, 847
Anclomax®, 573
Ancoron®, 173
Androgênios, 643-647
Androlip®, 295
Anel vaginal, 375
Anemia
da doença renal crônica,
392-395
ferropriva, 382-388
megaloblástica, 388-392
Anemiplus®, 385
Anfenicóis, 453-456
Anfepramona, 248
Anfertil®, 365
Anfetamínicos, 133
Anflat®, 909
Anflene®, 839
Anfotericina B, 479-486
Angeliq®, 381
Angil®, 169
Angina, 161
Angiolong®, 167, 177, 203
Angiopril®, 197
Angipress®, 162, 174, 188
Angitens®, 162, 174, 188
Anidulafungina, 487
Anlo®, 166, 202
Anlodibal®, 166, 202
Anlodipino, 166, 202
Annita®, 516
Ansetron®, 327
Ansilive®, 758
Ansiolíticos, 750-768
Ansitec®, 765
Antagonistas
a1-adrenérgicos, 214-215
de receptores de leucotrienos
cisteínicos, 743
do receptor endocanabinoide
CB1, 252
dos canais de cálcio,
165-167, 201-209
dos receptores da
angiotensina II, 209-213
dos receptores NMDA,
695-697
H2, 342-345
Antak®, 344
Antiácidos minerais, 346-348
Antialérgicos, 707-719
inalatórios, 735-737
primeira geração, 708-714
segunda geração, 714-719
Antianêmicos, 382-395
Antianginosos, 161-171
Antiarrítmicos, 172-184
Antibacterianos, 396-478
Anticoagulantes, 228-231
Anticoagulantes orais, 231-233

Anticolinérgicos, 332-333, 683-685
Anticoncepção
combinada injetável, 372-373
de emergência, 370-371
intravaginal, 375-376
orais combinados, 361-369
escolha, 362-363
riscos, 363-369
Anticorpos policlonais, 858
Antidepressivos, 769-794
atípicos, 784-788
inibidores da monoaminoxidase, 790-792
inibidores seletivos da recaptação da serotonina, 775-782
inibidores seletivos da recaptação de serotonina e noradrenalina, 782-784
tetracíclicos, 789, 790
tricíclicos, 770-775
Antidiabéticos, 258-287
Antidiarreicos, 320-324
Antidin®, 344
Antidopaminérgicos, 329-332
Antídotos, 91
Antieméticos, 325-336
Antiepiléticos, 648-660
Antietanol®, 909
Antifebrim®, 223, 827
Antifúngicos, 479-502
Antiglutamatérgicos, 685-686
Anti-helmínticos, 503-510
Anti-hipertensivos, 185-220
betabloqueadores, 188-194
inibidores da enzima conversora da angiotensina, 194-201
tratamento farmacológico, 186-187
tratamento não farmacológico, 186
Anti-histamínicos, 333-336
Anti-inflamatórios, 844-848
Anti-inflamatórios não esteroidais, 825-844
Antileucotrienos, 743
Antimigranosos, 661-677
Antimoniato de metilglucamina, 510
Antiparasitários, 503-522
Antiparkinsonianos, 678-689
Antiplaquetários, 221-228
Antiprotozoários, 510-521
Antipsicóticos, 795-810
Antirretrovirais, 523-549
Antissecretores, 323
Antissépticos urinários, 471-473
Antisserotonérgicos, 325-333
Antitrombóticos, 221-236
Antitussígenos, 720-723
Antiulcerosos, 337-350
Antivirais, 573-588
Antrox®, 344
Antux®, 722
Anzemet IV®, 326
Apex®, 265
Apidra®, 280
Apiron®, 846
Apracur®, 846
Apraz®, 752
Apresolina®, 217
Aprovel®, 210
Aptivus®, 546
Aradois®, 210
Arava®, 854
Arcoxia®, 842
Aredia®, 628
Arelix®, 597
Ares®, 735
Arflex retard®, 843
Arifenicol®, 454
Aripiprazol, 803
Aristopramida®, 331
Aropax®, 780
Arotin®, 780
Arovit®, 888
Artane®, 684
Artemidis 35®, 365
Artemisina e derivados, 510
Artren®, 831
Artril®, 835
Artrinid®, 829
Artritec®, 837
Artrolive®, 852
Artrosil®, 829
Asalit®, 878
Ascaridil®, 507
Asdron®, 715
Asetisin®, 223, 827
As-Med®, 827
Aspirina C®, 223, 827
Assert®, 781
Astro®, 433
Astro pulso®, 433
Atacand®, 209
Atazanavir, 536
Atenase®, 508
Atenobal®, 162, 174, 188
Atenol®, 188
Atenolol, 162, 174, 188
Atenolol + clortalidona, 162, 174, 188
Atenopress®, 162, 174, 188
Atenorese®, 162, 174, 188
Atenorm®, 162, 174, 188
Atensina®, 216
AT-GAM®, 858
ATG-Fresenius®, 858
Atinac®, 718
Atlasil®, 173
Atmos®, 166
Atorvastatina, 291
Atripla®, 526
Atropina, 321
Atrovent®, 735
Atrovex®, 333, 846
Auram®, 657
Aurorix®, 791
Avaden®, 381
Avalox®, 443
Avandia®, 263
Avapro®, 210
Aviral®, 573
Avodart®, 910
Axepen®, 396
Axid®, 344
Ayerst propranolol®, 164, 181, 19
Azactam®, 422
Azanem®, 422
Azatioprina, 874
Azelastina, 714
Azi pulso®, 433
Azi®, 433
Azimix®, 433
Azinostil®, 433
Aziran®, 347
Azitrax®, 433
Azitrin®, 433
Azitrogan®, 433
Azitrolab®, 433
Azitromed®, 433
Azitromicil®, 433
Azitromicina, 433
Azitron®, 433
Azitrophar®, 433
Azitrosol®, 433
Aztreonam, 422
Azukon MR®, 266
Azulfin®, 879
Azulix®, 266
Bacfar®, 458
Bacitracina, 431
Baclofen®, 882
Baclofeno, 882
Baclon®, 882
Bactocilin®, 401
Bactrim®, 458
Bactrisan®, 458
Balcor®, 167, 177, 203
Balurol®, 439
Baraclude®, 576
Baralgin®, 846
Barbitron®, 655
Barreiras fisiológicas, 72-76
Basiliximabe, 859
Becevit®, 892
Beclometasona, 742
Beclosol®, 739
Bedford cloridrato de dobutamina®, 244
Bedozil®, 391
Belacodid®, 722, 815
Belara®, 365
Belexa®, 892
Belfaren®, 831
Beminal®, 892
Benatux xarope®, 711
Benazepril, 195
Benegrip®, 846
Benepax®, 780
Benerva®, 896
Benetoss®, 723
Beneum®, 896
Benevran®, 831
Benicar Anlo®, 166
Benicar®, 211
Benzatron®, 402
Benzetacil®, 402
Benzilpenicilina
benzatina, 402
potássica, 403
Benzimidazóis, 503-506
Benzobromarona, 850
Benzodiazepínicos, 134, 750-765
Benzo-ginoestril AP®, 379
Benzonidazol, 511
Bepantol®, 898
Beroccal®, 892
Berotec®, 730
Beserol®, 831, 847, 883
Besflox®, 439
Besilato de anlodipino, 166, 202
Betabloqueadores, 162
Betacard plus®, 162, 174, 188
Beta-caroteno®, 888
Beta-epoetina, 393
Beta-long®, 311
Betalor®, 162, 166, 174, 188
Betametasona, 311
Betanecol, 905
Betaprostan®, 311
Betazidim®, 418
Betnelan®, 311
Bextra®, 843
Bezafibrato, 297
Bicarbonato de sódio, 612
Bifosfonatos, 625-630
Biguanida, 259-261
Binospan®, 333
Bio-C®, 900
Biodisponibilidade, 76
Bioequivalência, 76
Biofenac®, 831
Bioflac®, 837
Biofructose®, 897
Bioglic®, 266
Biomag®, 251
Biomanguinhos®, 393
Biometrox®, 876
Biotina, 891, 899
Biovir®, 527
Biperideno, 684
Bi-profenid®, 829
Biproslan®, 311
Bisacodil, 357
Bisalax®, 357
Bismuto, 323
Bisolvon®, 724
Bisoprolol®, 188, 189
Bispect®, 724
Blauferon A®, 581
Blauferon B®, 581
Blecometasona, 739
Bloculcer®, 344
Blopress®, 209
Bomba de prótons (Inibidores), 337-342
Bonalen®, 626
Bonefós®, 627
Bonviva®, 628
Brexin®, 839
Bromalgina®, 722, 815, 846
Bromazepam, 751-753
Brometo de ipratrópio, 735
Brometo de n-butilescopolamina, 333
Brometo de tiotrópio, 736
Bromexina, 724
Bromidrato de dextrometorfano, 721
Bromidrato de fenoterol, 730, 738
Bromocriptina, 680
Bromopirin®, 753, 808
Bromovent®, 735
Bromoxon®, 753
Bromuc®, 726
Broncodilatadores, 729-738
Broncoflux®, 723
Bronxol®, 723
Budecort aqua®, 740
Budesonida, 311, 740, 742
Bufferin®, 223, 827
Bumetanida, 591
Bup®, 785
Bupropiona, 785
Burinax®, 591
Buscopan composto®, 333
Buscopan®, 333
Buscopan plus®, 333
Buscoveran®, 333, 846
Busonid®, 740
Buspar®, 765
Buspirona, 765-768
Butazolidina®, 833
Butazona cálcica®, 833
Butilbrometo de escopolamina, 333
Butilbrometo de escopolamina + Diprirona sódica, 333
Byetta®, 273
CAAS®, 223, 827
Caduet®, 166
CAGE, 129
Calcifix B12®, 620
Calcimiméticos, 633, 634
Cálcio, 606-608
Calci-ped®, 620
Calcitonina, 632
Calcitriol, 622, 624, 889
Calcium D3®, 619, 622
Calcium sandoz F®, 620

Calcium sandoz xarope®, 620
Calcium sandoz + vitamina C®, 620
Calcort®, 312
Caldê®, 619, 622
Calmociteno®, 758
Calsan®, 619
Caltrate D®, 622
Caltrate 600 + D®, 619
Caltrate 600 + M®, 619, 622
Caltren®, 208
Calvin®, 911
Camben®, 506
Cambendazol, 506
Campral®, 903
Canais iônicos, 63-64
Cancidas®, 488
Candesartano, 209
Cânula nasal, 749
Capobal®, 195
Capoten®, 195
Capotrat®, 195
Capotríneo®, 195
Capox®, 195
Capril®, 195
Capsaicina, 705
Captil®, 195
Captocord®, 195
Captolab®, 195
Captolin®, 195
Captomax®, 195
Captomed®, 195
Captomido®, 195
Capton®, 195
Captopiril®, 195
Captopron®, 195
Captosen®, 195
Captosif®, 195
Captotec®, 195
Captozen®, 195
Captopril + hidroclorotiazida, 195
Captopril, 195
Capyla®, 911
Carbamazepina, 652
Carbapenêmicos, 424-428
Carbidopa/Levodopa, 682
Carbocin®, 724
Carbocisteína, 724
Carbofan®, 724
Carbolim®, 914
Carbolitium®, 914
Carbonato de lítio, 914
Carbostride®, 342
Carbotoss®, 724
Cardalin retard®, 206
Cardilol®, 190
Cardilom®, 195
CardioAAS®, 223, 827
Cardionato®, 197
Cardizem®, 167, 177, 203
Carduran®, 214
Cardvita®, 210
Carisoprodol, 883
Carnabol®, 892
Carvedilat®, 190
Carvedilol, 188, 90
Caspofungina, 488
Cataflam®, 831
Cataflexym®, 831
Cataren®, 831
Categoria de risco na gestação, 99
Cateter transtraqueal, 749
Cebion®, 900
Cebralat®, 224
Cebrilin®, 780
Ceclor®, 413
Cecnoin®, 913
Cedilanide®, 175, 242
Cedrilax®, 831, 883
Cedroxil®, 408
Cedur®, 297
Cedur retard®, 297
Cefabrina®, 847
Cefaclor, 413
Cefadrin®, 847
Cefadroxila, 408
Cefalexina, 409
Cefalium®, 673, 847
Cefaliv®, 673, 846
Cefalosporina, 408-422
primeira geração, 408
quarta geração, 420
segunda geração, 412
terceira geração, 416
Cefalotil®, 410
Cefalotina, 410
Cefamox®, 408
Cefanal®, 409
Cefariston®, 410
Cefazolina, 411
Cefepen®, 420
Cefepim®, 420
Cefepima, 420
Ceflen®, 410
Ceforan®, 416
Cefotaxima, 416
Cefoxitina, 413
Cefpiroma, 421
Cefprozil, 414
Cefrom®, 421
Ceftazidima, 418
Ceftazidon®, 418
Cefton®, 413
Ceftrat®, 411
Ceftriax®, 419
Ceftriaxona, 419
Cefuroxima - acetilcefuroxima, 415
Cefuroxima sódica, 515
Cefzil®, 414
Celebra®, 841
Celecoxibe, 841
Celestone®, 311
Celestrat®, 311
Cellcept®, 873
Cellexina®, 409
Cellozina®, 411
Celltriaxon®, 419
Celovan®, 462
Cemax®, 420
Cenalfan®, 892
Cenevit®, 900
Cerazette®, 369
Cestox®, 509
Cetafrin®, 847
Cetamina, 845
Cetihexal®, 714
Cetilplex®, 726
Cetirizina, 714
Cetiva AE®, 892
Cetivit®, 900
Cetoconazol, 489
Cetoprofeno, 829
Cetorolaco, 830
Cetotifeno, 715
Cetrizin®, 714
Cetrolac®, 830
Cevita®, 900
Cewin®, 900
Champix®, 923
Chemopent®, 226
Choque (Fármacos), 237-246
Chron-ASA 5®, 878
Cialis®, 641
Cianocobalamina, 391, 891
Cibalena A®, 223, 827, 847
Cicladol®, 839
Ciclesodina, 741-742
Ciclo 21®, 365
Ciclobenzaprina, 884
Ciclofemme®, 365
Ciclofosfamida, 875
Cicloprimogyna®, 381
Ciclosporina, 866
Ciclovulon®, 365
Cifloxtron®, 439
Cilazapril, 196
Cilinon®, 399
Cilostazol, 224
Cimedax®, 342
Cimetetax®, 342
Cimetidina, 342
Cimetilab®, 342
Cimetinax®, 342
Cimetival®, 342
Cinacalcet, 633
Cincordil®, 169
Cinetol®, 684
Cintidina®, 342
Cipramil®, 776
Ciprane®, 365
Cipro®, 439
Ciprobiot®, 439
Ciproeptadina, 708
Ciprofar®, 440
Ciprofibrato, 297
Ciproflan®, 440
Ciproflonax®, 440
Ciproflox®, 440
Ciprofloxacino, 439
Ciprofloxatrin®, 440
Ciprofloxil®, 440
Ciprolip®, 297
Cipromizin®, 440
Cipronid®, 440
Ciproxan®, 440
Cisticid®, 509
Citalopram, 776
Citalor®, 291
Citoneurin®, 892
Citrato de orfenadrina + dipirona sódica + cafeína, 885
Citrato de potássio, 605
Citroplex®, 900
Citta®, 776
Cizax®, 884
Claforan®, 416
Clarilerg®, 718
Claritin®, 718
Claritromicina, 434
Claritron®, 434
Claudic®, 224
Clavi-air®, 397
Clavicin®, 397
Clavulanato, 397
Clavulin®, 397
Claxam®, 397
Clean Hair®, 522
Clemastina, 709
Clenil nasal aquoso®, 739
Clenil®, 739
Cleveron®, 626
Clexane®, 229
Cliane®, 381
Climaderm®, 379
Climatério (Terapia hormonal), 377-381
Climatidine®, 342
Clindacin®, 466
Clindal AZ®, 433
Clindamicina, 466
Clindamin C®, 466
Clindarix®, 466
Clinfar®, 295
Cloridrato de terbinafina, 498
Clistin®, 718
Clo®, 772
Clobazam, 751-752, 754
Clofen K®, 831
Clofenid®, 831
Clomid®, 905
Clomifeno, 905
Clomipramina, 772
Clomipran®, 773
Clonazepam, 751-752, 755
Clonidina, 216
Clonixinato de lisina, 665-666
Clonotril®, 755
Clopam®, 755
Clopidogrel, 225
Clopsina®, 329, 796
Clorana®, 595
Cloranfenicol, 454
Cloratadd®, 718
Cloratadd D®, 718
Clordiazepóxido, 751-752, 756
Clordilon®, 592
Cloreto de potássio, 605
Cloridrato
de ambroxol, 723
de amiodarona, 173
de amitriptilina, 771
de anfepramona, 248
de benazepril, 195
de biperideno, 684
de bromexina, 724
de bupropiona, 785
de cefepima, 420
de cimetidina, 342
de ciprofloxacino, 439
de clindamicina, 466
de clomipramina, 772
de diltiazem, 167, 177, 203
de dopamina, 244
de doxiciclina, 448
de fexofenadina, 717
de fluoxetina, 778
de granisetrona, 327
de metformina, 260
de minociclina, 450
de nortriptilina, 774
de ondansetrona, 327
de paroxetina, 780
de petidina, 817
de propranolol, 164, 181, 193
de ranitidina, 344
de selegilina, 686
de sertralina, 781
de sibutramina, 251
de sotalol, 182
de tetraciclina, 452
de ticlopidina, 226
de tramadol, 822
de vancomicina, 462
de venlafaxina, 783
de verapamil, 167, 183, 208
Clorizin®, 595
Cloroquina, 511
Clorpromaz®, 329, 796
Clorpromazina, 329, 666, 796
Clorpromini®, 264
Clorpropamida, 264
Clortalidona, 592
Clortalil®, 592
Clortamina®, 845
Clortil®, 592
Clorton®, 592
Clorzoxazona, 885
Clotássio®, 605
Cloxazolam, 751-752, 757
Clozal®, 757
Clozapina, 804

Clroridrato de metoclopramida, 331
Clusivol composto®, 893
Cobactin®, 708
Cobaglobal®, 708
Cobavit®, 708
Cobavital®, 708
Cocaína, 134
Codaten®, 722, 815, 831
Codein®, 722, 815
Codeína, 138, 722, 815
Codex®, 722, 815, 847
Colchicina, 851
Colchimil®, 851
Colchin®, 851
Colchis®, 851
Colcitrat®, 851
Colecalciferol, 622-623
Colestiramina, 301
Colis-Tek®, 469
Colistina, 469
Colonac®, 355
Colpotrofine®, 379
Coltrax®, 886
Colzuric®, 851
Combiron®, 893
Combitrex®, 452
Combivent®, 731, 735, 738
Combulcer®, 340
Complevitam®, 893
Complexo B®, 893
Composto de cálcio, 617-621
COMT (Inibidores), 687-689
Comtan®, 688
Concepnor®, 365
Concerta®, 916
Concor®, 189
Condroflex®, 852
Condroitina + glicosamina, 852
Conmel®, 846
Constante®, 752
Constipação, 351
Contracep®, 373
Contrapectivos hormonais, 360-376
Coprocilin®, 439
Cor mio®, 173
Cordarex®, 166, 202
Cordilat®, 167, 183, 208
Cordipina®, 166, 202
Coreg®, 190
Corgard®, 192
Coristina vitamina C®, 900
Coronar®, 169
Corticoides inalatórios, 739-743
Corticosteroides sistêmicos, 304-319
Cortison®, 314
Cortisonal®, 314
Cortiston®, 314
Corus®, 210
Cotrimoxazol, 458
Coumadin®, 232
Coversyl®, 199
Cozaar®, 210
Cozib®, 434
Crestor®, 294
Crinone®, 380
Crixivan®, 539
Cromoglicato, 743
Cromonas, 743-745
Crononet®, 683
Cronobê®, 391
Cutenox®, 229
Cyclofemina®, 373
Cycram®, 875
Cyfenol®, 847
Cymbalta®, 701, 783
Cymevene®, 579
Daclizumabe, 860
Daforin®, 778
Dalacin C®, 466
Dalmadorm®, 761
Dalsy®, 835
Dalteparina, 228
Danazol, 906
Dantrolen®, 907
Dantroleno, 907
Daonil®, 265
Dapsona, 513
Daraprim®, 518
Darunavir, 537
Dayvit®, 893
DDAVP®, 907
Decadron®, 313
Decan Haloper®, 798
Deflaimmun®, 312
Deflanil®, 312
Deflaren®, 313
Deflazacorte, 312
Deflogen®, 843
Delakete®, 196
Delapril, 196
Delavirdina, 531
Deltacid®, 521
Deltaflogin®, 831
Deltalab®, 521
Deltametrina, 521
Deltapil®, 521
Deltrabras®, 521
Deltracin®, 521
Demerol®, 812
Denacen®, 312
Denyl®, 776
Deotrin®, 521
Depakene®, 651
Depakote®, 651
Depaxan®, 780
Depo-medrol®, 315
Depo-provera 150®, 373
Depramina®, 773
Deprax®, 778
Depress®, 778
Depressão, 769
Deprilan®, 687
Depro-medrol®, 872
Deprozol®, 465
Desalex®, 716
Descon®, 847
Deserila®, 675
Desinflex®, 831
Deslanosídeo, 175, 242
Desloratadina, 716
Desmopressina, 907
Desobesi-M®, 249
Despacilina®, 405
Dessensibilização, 70
Destilbenol®, 908
Detrusitol LA®, 922
Detrusitol®, 922
Dexa-citoneurin®, 313
Dexacobal®, 313
Dexa-cronobê®, 313
Dexaden®, 313
Dexador®, 313
Dexagil®, 313
Dexametasona, 313, 666
Dexaneurin®, 313
Dexazona®, 313
Dexclorfeniramina, 710
Dextamine®, 311
D-Fenilalanina, 270
Diabecontrol®, 264
Diabinese®, 264
Diabinil®, 265
Diad®, 370
Diaformin®, 260
Diafuran®, 321
Diamellitis®, 266
Diamicron MR®, 266
Diamox®, 591
Diarreia, 320
Diasec®, 321
Diazefast®, 758
Diazepam, 751-752, 758
Diazepam NQ®, 758
Diclac®, 831
Diclin®, 365
Diclo P®, 831
Diclofenaco, 665
Diclokalium®, 831
Diclonatrium®, 831
Diclonax®, 831
Diclonil®, 831
Dicloracetamida, 514
Dicloridrato de cetirizina, 714
Diclosod®, 831
Dicloton®, 831
Didanosina, 525
Dieloft TPM®, 781
Dieloft®, 781
Dienpax®, 758
Dientrin®, 458
Dietilcarbamazina, 506
Dietiletilbestrol, 908
Difebril®, 846
Difenan®, 831
Difenidramina, 711
Difenidrin®, 711
Difenoxilato, 321
Digitálicos, 241
Digobal®, 176, 243
Digoxina, 176, 243
Diidroergotamina, 665, 673
Dilacoron®, 167, 183, 208
Dilavax®, 206
Dilcor®, 167, 177, 203
Dilena®, 381
Diltiazem, 167, 177, 203
Diltin®, 358
Diltipress®, 167, 177, 203
Diltizem AP®, 167, 177, 203
Dimefor®, 260
Dimenidrin®, 334
Dimenidrinato, 334
Dimetapp®, 725
Dimeticona, 909
Dimetiliv®, 909
Dimetiliv max®, 909
Dimezin®, 909
Diminut®, 365
Dimorf®, 812, 819
Dinaren®, 831
Dinavital C®, 900
Dinitrato de isossorbida, 169
Diovan®, 212
Diovan anlo®, 166
Dioxaflex®, 831
Dipigima®, 846
Dipigina®, 846
Dip-ima®, 846
Dipiran®, 846
Dipiridamol, 225
Dipirona, 665-666, 845
Dipirona®, 846
Diprobeta®, 311
Diprocort®, 311
Dipropionato de betametasona, 311
Diprospan®, 311
Disfunção sexual, 638-647
Dislipidemia, 268
Disotron®, 229
Dissulfiram, 909
Distúrbios da tireoide, 253-257
Distúrbios do humor, 310
Diuréticos, 589-598
Divelol®, 190
Dobtan®, 244
Dobutabbott®, 244
Dobutal®, 244
Dobutamina, 244
Dobuton®, 244
Docusato, 353
Doença de Alzeimer, 690-699
Doença de Parkinson, 678
Doença renal crônica (Anemia), 392-395
Doenças reumatológicas, 849-855
Dogmatil®, 808
Dolamin flex®, 884
Dolantina®, 812, 817
Dolasetrona, 326
Dolo moff®, 819
Dolosal®, 812, 817
Domperidona, 330
Domperol®, 330
Donaren®, 787
Donepezila, 693, 695
Dopabane®, 244
Dopacris®, 244
Dopamina, 244
Dor neuropática, 700-706
Doralex®, 846
Doralgex®, 885
Doraliv®, 835
Doraplax®, 835
Dorfebril®, 846
Dorfen®, 847
Dorfenol®, 847
Dorflex®, 846, 885
Doricin®, 885
Dorico®, 847
Doridina®, 675, 846
Doriflan®, 831
Dorilan®, 846
Dorilax®, 883
Dorless®, 822
Dormelox®, 837
Dormire®, 762
Dormium®, 762
Dormonid®, 762
Dornal®, 846
Dornot®, 812, 817
Dorona®, 846
Dorostil®, 846
Dorpinon®, 846
Dorspan composto®, 333
Doxazosina, 214
Doxiciclina, 448
Doxiclin®, 448
Doxilegrand®, 448
Dramavit®, 334
Dramin®, 334
Drenalin®, 239
Drenol®, 595
Droga, 19
Droga na gestação (Efeitos teratogênicos), 99
Droga-receptor (Interações), 66-70
Drogas de abuso, 128-141
Droperdal®, 331, 798
Droperidol, 331, 798
DS500®, 846
Dualid S®, 248
Ductogel®, 347
Dulcolax®, 357
Duloxetina, 701, 783
Duodopa®, 683
Duoflan®, 311
Duovent®, 730, 735, 738
Duphalac®, 355
Duphaston®, 380
Durogesic®, 812, 816

Dutasterida, 910
Duzimicin®, 396
Ebastel®, 716
Ebastina, 716
Ebix®, 696
Ecator®, 200
Edhanol®, 655
Efavirenz, 532
Efeitos
colaterais, 87
secundários, 87
teratogênicos, 99
Efervit C®, 900
Efexor®, 783
Efexor XR®, 783
Elamax®, 381
Elani®, 365
Eletrólitos, 599-613
Elixir paregórico, 322
Elmetrin®, 375
Elofuran®, 439
Elprazol®, 339
Elum®, 757
Emama®, 901
Emebrid®, 334
Emistin®, 709
Enalabal®, 197
Enalamed®, 197
Enalap®, 197
Enalapril, 197
Enalatec®, 197
Enalil®, 197
Enalpril®, 197
Enantato de noretisterona + valerato de estradio, 372, 378
Enaplex®, 197
Enaprotec®, 197
Enatec®, 197
Enbrel®, 861
Endocrinologia, 247-319
Endofolin®, 389
Endronax®, 626
Energil C®, 900
Energlopex®, 893, 897
Energrip C®, 900
Enfol®, 389
Enfuvirtida, 548
Engov®, 223, 827
Enoxaparina, 229
Entacapona, 688
Entecavir, 576
Enterocler®, 323
Entocort®, 311
Entricitabina, 526
Entriva®, 526
Enxaqueca, 661, 663-677
Enzilon®, 331
Epelin®, 178, 654
Ephynal®, 901
Epilenil®, 651
Epilepsia, 648
Epinastina, 717
Epinefrina, 239
Epivir®, 527
Eprex®, 392
Equilid®, 808
Equinocandinas, 481
Equiplex solução de manitol a 20%®, 596
Eranz®, 695
Eraxis®, 487
Erdosteína, 725
Erdotin®, 725
Ergocalciferol, 622
Ergotamina, 665, 673
Eribiotic®, 436
Eriflogin®, 436
Eripan®, 436
Eritax®, 436
Eritromax®, 393
Eritromicina, 434
Eritropoietinas, 392
Eritropoietina humana recombinante, 392
Erradicação do *Helicobacter pylori*, 348-350
Ertapenem, 424
Escabin®, 521
Escabron®, 521
Escitalopram, 777
Esclerovitan®, 893
Escopen®, 333
Escopolamina, 333
Esomeprazol, 338
Espasmodid composto®, 333
Espironolactona, 593
Esquema de tratamento para tuberculose
RHZ e RHZE, 551
RHZ ou RHZE prolongados, 551
Esquizofrenia, 795
Estalis®, 381
Estalis SQ®, 381
Estatinas, 290-296
Estavudina, 526
Estazolam, 751, 759
Estolato®, 436
Estomepe®, 339
Estradot®, 379
Estragest TTS®, 381
Estreptomicina, 560
Estreptoquinase, 234
Estreva®, 379
Estrinolon®, 379
Estrofem®, 379
Estrogenon®, 379
Estrolin®, 379
Estroplus®, 379
E-tabs®, 901
Etambutol, 561
Etanercepte, 861
Etilsuccinato, 435
Etinilestradiol + levonorgestrel, 364
Etionamida, 562
Etodolaco, 832
Etofibrato, 298
Etoricoxibe, 842
Etravirina, 533
Eucil®, 331
Eufor 20®, 778
Eugerial®, 207
Euglucon®, 264
Eupept®, 339
Eupressin®, 197
Euthyrox®, 256
Eutonis®, 757
Evanor®, 365
Evista®, 631, 919
Evocanil®, 380
Evra®, 371
Exames laboratoriais (Alteração de resultado), 154-158
Exavir®, 573
Exelmin®, 506
Exelon®, 696
Exelon Patch®, 696
Exenatida, 273
Exluton®, 369
Expectil®, 711
Expectorantes, 723-727
Êxtase, 135
Extratos vegetais, 352
Ezetimiba, 302
Ezetrol®, 302
Factive®, 441
Facyl®, 521
Fagolipo®, 249
Falexina®, 409
Falmonox®, 514
Famoset®, 343
Famotid®, 343
Famotidina, 343
Famotil®, 343
Famox®, 343
Famoxil®, 343
Fanciclovir, 577
Fanclomax®, 577
Fansidar®, 457, 518
Farlac®, 355
Farlutal®, 380
Fármaco, 19
biotransformação, 78-80
cinética, 72-76
distribuição no organismo, 77-78
eliminação, 78-82
excreção, 81
excreção renal, 81-82
indução enzimática, 80
inibição enzimática, 80-81
Farmacocinética, 72-83
Farmacodinâmica, 60-71
Farmacologia (Conceitos), 19-23
Farmicina®, 468
Farmoxicam®, 839
Fases de pesquisa, 21
Fasulide®, 843
Fauldmetro®, 876
Fauldpenta®, 517
Fazolon®, 411
Feldanax®, 839
Feldene®, 839
Feldox®, 839
Feldran®, 839
Felodipino, 203
Fem 7®, 379
Femiane®, 365
Femina®, 365
Femoston conti®, 381
Femoston®, 381
Fempiridina, 910
Femprocumona, 232
Femproporex, 249
Fenaflan®, 831
Fenaflex®, 885
Fenaren®, 831
Fenazopiridina, 910
Fendical®, 911
Fenergan®, 335, 713
Fenilbutazona, 833
Fenitoína, 178, 654
Fenitoína sódica, 178
Fenobarbital, 655
Fenocris®, 655
Fenofibrato, 298
Fenoprofeno, 834
Fenoterol, 730, 738
Fenoximetilpenicilina potássica, 405
Fentanest®, 816
Fentanil transdérmico, 812
Fentanil, 816
Ferin-sol®, 385
Ferrane 35®, 365
Ferrini®, 385
Ferro oral, 385
Ferro parenteral, 387
Fervex®, 847
Fexodane®, 717
Fexofenadina, 717
Fibras vegetais, 352
Fibratos, 296-299
Fideíne®, 357
Filgrastima, 911
Filgrastrine®, 911
Finalop®, 911
Finapecia®, 911
Finastec®, 911
Finasterida, 911
Finastil®, 911
Findor®, 846
Finigas®, 909
Fisioren®, 831
Fitomenadiona, 889, 901
Fitoterápicos (Interação), 113-116
Flagass®, 909
Flagyl®, 464
Flagymax®, 464
Flamacorten®, 317, 871
Flamadene®, 839
Flamador®, 829
Flamaprox®, 838
Flamostat®, 839
Flanakin®, 831
Flanax®, 838
Flancox®, 832
Flatex®, 909
Flatol®, 909
Flaxin®, 911
Flexamina®, 831
Flexdor®, 846, 885
Flixonase spray nasal aquoso®, 742
Flixotide®, 742
Flodin duo®, 831
Flogan®, 831
Flogilid®, 843
Flogirax®, 445, 565
Florinefe®, 314
Florlax®, 352
Flox®, 444
Floxacin®, 444
Floxanor®, 444
Floxatom®, 444
Floxatrat®, 444
Floxen®, 444
Floxicam®, 839
Floxilin®, 444
Floximed®, 444
Floxin®, 444
Floxinol®, 444
Floxtar®, 565
Floxtat®, 565
Flu colic®, 909
Fluagel®, 347
Fluccil®, 331
Flucistein®, 726
Fluconazol, 491
Fludrocortisona, 314
Fluibron®, 723
Fluicis®, 726
Fluimucil®, 726
Fluir®, 734
Flunarin®, 912
Flunarizina, 912
Flunitrazepam, 751-752, 760
Fluox®, 778
Fluoxetin®, 778
Fluoxetina, 778
Flurazepam, 751-752, 761
Flusten®, 725
Flutican®, 742
Fluticaps®, 742
Fluticasona, 742
Fluvastat®, 292
Fluvastatina, 292
Fluvert®, 912
Fluvoxamina, 779
Fluxene®, 778
Fluzix®, 912
For gás®, 909
Folacin®, 389

Folantine®, 389
Folato, 891
Folicorin®, 390
Folin®, 389
Folinato de cálcio, 390
Fontol®, 223, 827
Fonto-vit E®, 901
Foradil®, 734
Foraseq®, 734, 740
Formare®, 734
Formet®, 260
Formocaps®, 734
Formoterol, 734, 738
Fortaz®, 418
Fórteo®, 632
Fosamax®, 626
Fosamax D®, 626
Fosamprenavir, 538
Foscarnet, 578
Foscavir®, 578
Fosfato de clindamicina, 466
Fosfato de tetraciclina, 452
Fosfato dissódico de betametasona, 311
Fosfato sódico de prednisolona, 316
Fosfocaps®, 893
Fosfomicina, 473, 474
Fósforo, 608-610
Fosinopril, 198
Fosrenol®, 635
Frademicina®, 468
Fragmin®, 228
Fraxiparina®, 231
Freegas®, 909
Frenurin®, 918
Frisium®, 754
Frontal®, 752
Frutovena®, 893
Fulcin®, 493
Funed Haloperidol®, 798
Fungizol®, 482
Funtyl®, 498
Furaleina®, 321
Furazolidona, 514
Furosan®, 594
Furosecord®, 594
Furosem®, 594
Furosemida, 594
Furosemide®, 594
Furosemil®, 594
Furosemin®, 594
Furosen®, 594
Furosetron®, 594
Furozix®, 594
Furp-Haloperidol®, 798
Fuzeon®, 548
Gabamox®, 702
Gabapentina, 656, 702
Gabapentina®, 656
Gaduol®, 893
Galantamina, 694, 695
Galvus®, 275
Ganciclovir, 579
Ganvirax®, 579
Garamicina®, 430
Gardenal®, 655
Gaspiren®, 339
Gastrium®, 339
Gastroflat max®, 909
Gastroflat®, 909
Gastromax®, 347
Gastronol®, 347
Gastropan®, 340
Gastropept®, 347
Gastrovit®, 347
Gatifloxacina, 441, 570
Gazyme®, 909
Gelmin®, 464
Gemifloxacino, 441
Genfibrozila, 299
Gentamicil®, 430
Gentamicina, 430
Gentamil®, 430
Gentaron®, 430
Genuxal®, 875
Geodon®, 808
Geodon IM®, 808
Geophagol®, 504
Germoxil®, 396
Gestação (Efeitos teratogênicos de droga), 99
Gestadinona®, 381
Gestinol®, 365
Gestradiol®, 365
Gestrelan®, 365
Giarlam®, 514
Ginesse®, 365
Gliansor®, 266
Glibenclamida, 265
Glibenclamon®, 264
Glicaron®, 266
Glicel®, 354
Glicerin®, 354
Glicerina, 354
Gliclazida, 266
Glicoben®, 264
Glicopeptídeos, 460-463
Glifage®, 260
Glimepibal®, 266
Glimepil®, 266
Glimepirida, 266
Glimeprid®, 266
Glipizida, 267
Gliplex®, 894
Glitisol®, 455
Globaren®, 831
Glucantime®, 510
Glucobay®, 271
Glucoformin®, 260
Gluconato de cálcio, 607
Gluconato de cálcio 10%®, 620
Gluconato ferroso, 385
Glypressin®, 922
Glyteol xpe®, 725
Gopten®, 201
Goserelina, 913
Gracial®, 365
Granisetrona, 327
Granomax®, 911
Granulen®, 911
Granulokine®, 911
Gripotermon®, 847
Griseofulvina, 482, 493
Guaifenesina, 725
Guttalax®, 358
Gynera®, 365
Halcion®, 764
Haldol®, 798
Halo®, 798
Haloperidol, 666, 798
Hantina®, 472
Harmonet®, 365
Helicobacter Pylori (Terapia de erradicação), 348-349
Helmiben®, 504, 505
Helmizil®, 504
Hematofer®, 385
Hematologia, 382-395
Hemax®, 392
Hemoprex®, 392
Heparin®, 229
Heparina não fracionada, 229
Heparina, 228
Hepsera®, 575
Heptar®, 229
Heptron®, 229
Heroína, 138
Herpesil®, 573
Hervirax®, 573
Hexafen®, 521
Hibutan®, 244
Hiclofen®, 831
Hiconcil®, 396
Hidantal®, 178, 654
Hidralazina, 217
Hidroclorana®, 595
Hidroclorotiazida, 595
Hidrocortex®, 314
Hidrocortisona, 314
Hidromed®, 595
Hidrosan®, 595
Hidrosone®, 314
Hidrotiazida®, 595
Hidrotiazin®, 595
Hidroxialiv®, 347
Hidroxicloroquina, 853
Hidróxido de alumínio, 347
Hidróxido de magnésio, 347
Hidroxine®, 334, 712
Hidroxizina, 334, 712
Higromil®, 592
Higroton®, 592
Hioariston®, 333
Hioscina, 333
Hiospan®, 333
Hipercalcemia, 607-608
Hipercalemia, 604-605
Hipermagnesemia, 611
Hipernatremia, 600-601
Hiperparatireoidismo, 616-617
Hipertensão arterial sistêmica, 185
Hipertireoidismo, 253-256
Hipnóticos, 750-768
Hipocalcemia, 603, 606-607
Hipofagin S®, 248
Hipofosfatemia, 608-610
Hipolipemiantes, 288-303
Hipomagnesemia, 610-611
Hiponatremia, 599-600
Hipoten®, 195
Hipotensil®, 195
Hipotireoidismo, 256-257
Histadin®, 718
Histamix®, 718
Hixine®, 334
Hixizine®, 712
Hormodose®, 379
Hormoniol®, 379
Hormônios
  exógenos, 631-633
  sexuais femininos, 360-361
Humalog®, 281
Humectol®, 353
Humira®, 857
Humulin N®, 282
Humulin R®, 283
Hytrin®, 215
Iatrogenia, 84
Ibandronato, 628
Iberin fólico®, 894
Iberol®, 894
Ibufram®, 835
Ibupril®, 835
Ibuprofan®, 835
Ibuprofeno, 665, 835
Ictus®, 190
Idoso
  droga com ação no sistema cardiovascular, 148
  droga com ação no SNC, 148
  droga e diabetes, 148-149
  modificações farmacocinéticas, 142-147
  modificações farmacodinâmicas, 147-148
  prescrição de medicamentos, 150-152
  uso de fármacos, 142-153
Iloban®, 894
Ilosone®, 436
Imidazólicos, 480
Imigran®, 671
Imipenem-cilastatina, 425
Imipra®, 773
Imipramina, 773
Imodium®, 321
Imosec®, 321
Imovane®, 767
Implanon®, 375
Implante subdérmico, 374-375
Imunen®, 874
Imunossupressores, 856-881
  agentes citostáticos, 873-878
  articorpos específicos, 856-865
  corticosteroides, 871-873
  macrolídeos, 865-871
  outros agentes, 878-880
Imuran®, 874
Imussuprex®, 874
Inalantes, 136
Incompatibilidades entre fármacos, 50
Incontinol®, 918
Incoril®, 167, 177, 203
Incretinomiméticos, 272-275
Indapamida, 596
Indapen SR®, 596
Inderal®, 164, 181, 193
Indinavir, 539
Indocid®, 836
Indometacina, 666, 836
Induson®, 762
Indux®, 905
Infectologia, 396-588
Infectrin®, 458
Infexican®, 840
Infladoren®, 831
Inflalid®, 843
Inflamax®, 831
Inflamene®, 839
Inflanan®, 839
Inflax®, 839
Infliximabe, 862
Infralax®, 883
Inibex S®, 248
Inibidor(es)
  da anidrase carbônica, 589
  da bomba de prótons, 337-342
  da colinesterase, 690-695
  da COMT, 687-689
  da COX-1 e COX-2, 825-840
  da entrada, 547
  da enzima conversora da angiotensina, 194-201
  da fosfodiesterase-5, 638-643
  da fosfodiesterase-III, 241-242
  da integrase, 546-547
  da lipase intestinal, 250-251
  da MAO-B, 686-687
  da monoaminoxidase, 790-792
  da protease, 535-547
  da transcriptase reversa, 523-535
  da α-Glicosidade, 271-272
  direto da renina, 213
  seletivos da COX-2, 840-844
  seletivos da recaptação da serotonina, 775-782
  seletivos da recaptação de serotonina e noradrenalina, 782

Inicox®, 837
Inotrópicos, 241-242
Insulinas, 258-287, 277-283
Intal®, 743
Integrase (Inibidores), 546-547
Intelence®, 533
Interação de fitoterápicos, 113-116
Interações farmacocinéticas, 106-110
Interações farmacodinâmicas, 110-112
Interações medicamentosas, 101-119
Interferon, 581-584
Invanz®, 424
Invirase®, 545
Ior Epocin®, 392
Ior leukocin®, 911
Ipratrópio, 738/
IPS, 535-547
Irbesartano, 210
Irritantes intestinais, 357-359
Iscover®, 225
Isentress®, 547
Isilax®, 357
Isocord®, 169
Isometepteno, 665, 674-675,
Isoniazida, 563
Isordil®, 169
Isotretinoína, 913
Isradipino, 204
ITR, 523-535
Itraconazol, 494
ITRANs, 523
Ivermec®, 507
Ivermectina, 507
Jadelle®, 375
Januvia®, 274
Jumexil®, 687
Kaletra®, 541
Kalyamon B12®, 620, 622
Kanakion MM®, 901
Kaprosol®, 338
Karvil®, 190
Kefalexim®, 410
Kefalexina®, 410
Keflex®, 410
Keflin®, 410
Ketamin S®, 845
Kidazom®, 327
Kindaren®, 831
Kindpasm®, 333
Kirom®, 461
Klaricid®, 434
Klaritril®, 434
Klaroxil®, 433
Klimater®, 380
Kliogest®, 381
Kwell®, 522
Kytril®, 327
Label®, 344
Labopril®, 195
Labopurinol®, 849
Lacidipino, 204
Lacipil®, 204
Lacto-purga®, 357
Lactulona®, 355
Lactulose, 355
Ladogal®, 906
Lamictal®, 656
Lamisil®, 498
Lamitor®, 656
Lamivudina, 527
Lamotrigina, 656
Lampral®, 338
Lansodom®, 330
Lansoprazol, 338
Lantano, 635
Lantus®, 279
Lanz®, 338
Lanzogastro®, 338
Lanzopept®, 338
Lasix®, 594
Laxantes, 351-359
Laxarine®, 352
Laxette®, 352
Laxol®, 358
Laxtam®, 352
Leflunomida, 854
Legifol®, 390
Leis (Uso de fármacos), 20-21
Leite de magnésia phillips®, 347
Leite de magnésia®, 347
Lenitral®, 293
Leponex®, 804
Lercanidipino, 205
Lergitec®, 718
Lescol®, 292
Leucovorina, 390
Levaflox®, 564
Levamisol, 507
Levaquin®, 442, 564
Levcin®, 442, 564
Level®, 365
Levemir®, 279
Leverctin®, 507
Levitra®, 642
Levocarb®, 683
Levocetirizina, 718
Levodopa, 682
Levodropropizina, 722
Levofloxacina, 442, 564, 570
Levoid®, 256
Levomepromazina, 800
Levonorgestrel, 364, 370
Levophed®, 240
Levordiol®, 365
Levorin®, 390
Levotac®, 442, 564
Levotiroxina, 256
Levoxin®, 442, 564
Levozine®, 800
Lexapro®, 777
Lexfast®, 753
Lexotan®, 753
Lezepan®, 753
Liberan®, 905
Libiam®, 380
Licor de cacao vermífogo de Xavier®, 504
Lidial 5%®, 704
Lidocaína, 179, 704
Lidoderm 5%®, 704
Lidojet®, 179
Lidoston®, 179
Limbitrol®, 771
Limeciclina, 449
Linatron®, 468
Lincoflan®, 468
Lincomicina, 468
Lincomiral®, 468
Lincomyn®, 468
Lincoplax®, 468
Lincosaminas, 466-468
Lincovax®, 468
Lindemicina®, 468
Lindisc 50®, 379
Linezolida, 473, 475
Lioram®, 767
Lioresal®, 882
Lipanon®, 298
Lipase intestinal (Inibidor), 250-251
Lipidil®, 298
Lípitor®, 291
Lipless®, 297
Liposic®, 357
Lipotex®, 295
Liquemine®, 229
Lisador®, 846
Lisaglucon®, 264
Lisedema®, 839
Lisinopril, 198
Lisinopril + hidrocolorotuazida, 198
Lisinovil®, 198
Lisopan®, 831
Lisotrex®, 436
Listril®, 198
Lítio, 914
Litocit®, 605
Livial®, 380
Livolon®, 380
Logat®, 344
Lombor®, 846
Lomfer®, 385
Lomicina®, 431
Lomir SRO®, 204
Lomotil®, 321
Loncord®, 206
Longacilin®, 402
Longactil®, 329, 796
Loniten®, 218
Loperamida, 321
Lopid®, 299
Lopinavir, 541
Loprazol®, 339
Lopressor®, 163, 179, 191
Lopurax®, 849
Loradine®, 718
Loradrina D®, 718
Loralerg®, 718
Loralerg D®, 718
Loranil D®, 718
Loranil D 24 horas®, 718
Loranil®, 718
Loratadina, 718
Loratamed®, 718
Lorax®, 761
Lorazefast®, 761
Lorazepam, 751-752, 761
Loremix®, 718
Loremix D®, 718
Lorsacor®, 210
Losaprol®, 339
Losar®, 339
Losartana + hidroclorotiazida, 210
Losartana potássica, 210
Losartano, 210
Losartec®, 210
Losartion®, 210
Losatal®, 210
Lotensin®, 195
Lovastatina, 293
Lovasterol®, 293
Lovaston®, 293
Lovax®, 293
Lovelle®, 375
Loxam®, 837
Lubrificantes (Laxantes), 353-354
Ludiomil®, 789
Luftal®, 909
Luftcona®, 909
Luftrin®, 909
Lutenil®, 380
Luvox®, 779
Lymphoglobuline®, 858
Lyrica®, 703
MabThera®, 864
Maconha, 137
Macrodantina®, 472
Macrogol, 356
Macrolídeos, 433-438
Magnésio, 610-611
Magnopyrol®, 846
Magnostase®, 321
Maleapril®, 197
Maleato de dexclorfeniramina, 710
Maleato de enalapril, 197
Maleato de enalapril + hidroclorotiazida, 197
Maleato de midazolam, 762
Malena®, 197
Malu®, 365
Mandelato, 471
Manidipino, 205
Manitol, 356, 596
Manivasc®, 205
Mansil®, 517
Mantidan®, 685
Mapitrim®, 458
Maprotilina, 789
Marcoumar®, 232
Marevan®, 232
Máscara
  simples, 749
  de Venturini, 749
Matervit®, 894
Mavariquose, 548
Maxalt®, 670
Maxalt RPD®, 670
Maxapran®, 776
Maxcef®, 420
Maxicalc®, 619
Maxicalc D®, 622
Maxifen®, 835
Maxiliv®, 846
Max-pax®, 761
Maxsulid®, 843
Mazindol, 249
MDMA, 135
Mebendazol, 504
Meclin®, 335
Meclizina, 335
Medicamento, 19
  ação, 25
  circulação, 24
  controle especial, 43-44
  efeito, 26
  processo farmacocinético, 24-25
  uso racional, 24-32
  via de administração, 45-59
Medroxiprogesterona, 378
Medroxon®, 380
Mefenan®, 828
Mefloquina, 515
Meglitinidas, 268
Meguanin®, 260
Melhoral adulto®, 223, 827
Melhoral infantil®, 223, 827
Melhoral vit C®, 827
Melleril®, 801
Meloflan®, 837
Melotec®, 837
Meloxicam, 837
Meloxigran®, 837
Meloxil®, 837
Memantina, 696
Membranas (Receptores), 64-66
Menadion®, 901
Menoprin®, 379
Menostress®, 758
Mepenox IV®, 527
Meperidina, 812, 817
Meperidina®, 812
Mepramin®, 773
Meprazan®, 339
Meprozin®, 800
Meracilina®, 405
Mercilon®, 365
Mercilon conti®, 365

Mericomb®, 381
Merigest®, 381
Merimono®, 379
Meronen IV®, 427
Meropenem, 427
Mesacol®, 878
Mesalazina, 878
Mesilato de doxazosina, 214
Mesmerin®, 761
Mesna, 915
Mesopran®, 339
Mesygina®, 373
Metabolismo do cálcio e do fósforo (Moduladores), 614-637
Metadon®, 812
Metadona, 812, 818
Metalyse®, 235
Metamizol, 845
Metamucil®, 352
Metaxon®, 313
Metenamina, 471
Metfordin®, 260
Metforgen®, 260
Metform®, 260
Metformina, 260
Metformix®, 260
Meticorten®, 317
Metildopa, 216
Metilfenidato, 916
Metilprednisolona, 315, 872
Metimazol, 254
Metisergida, 674, 675
Metoclopramida, 331
Metoclosan®, 331
Metoprin®, 458
Metoprolol, 163, 179, 191
Metotrexato, 876
Metrexato®, 876
Metri®, 300, 897
Metrodax®, 464
Metronidazol, 464
Metronil®, 464
Metronin®, 464
Metrotix®, 464
Mevalotin®, 293
Mevamox®, 837
Mexiletina, 180
Mexitil®, 180
Miacalcic®, 632
Mianserina, 790
Miantrex CS®, 876
Micafungina, 496
Micardis®, 212
Micofenolato mofetil, 873
Micofenolato sódico, 873
Miconazol, 497
Microdiol®, 365
Micronor®, 369
Micropil®, 365
Microvlar®, 365
Mictrin®, 595
Midadorm®, 762
Midazolan, 751-752, 762
Miflasona®, 739
Miflonide®, 740
Migraliv®, 673, 846
Migrane®, 223, 673, 827
Migrânea (tratamento), 663-677
Migranette®, 675, 846
Milrinona, 245
Minesse®, 365
Minian®, 365
Minidiab®, 267
Minilax®, 357
Mínima®, 365
Minipil®, 369
Minipil-2®, 370
Minipílulas, 369-370
Minipress SR®, 215
Minociclina, 450
Minoderm®, 450
Minoxidil, 218
Minulet®, 365
Minusorb®, 626
Miocalven®, 619, 622
Miocardil®, 207
Mio-citalgan®, 883
Miocor®, 173
Miocoron®, 173
Miodaron®, 173
Miodon®, 173
Mioflex®, 833, 847, 883
Mioflex A®, 831, 883
Mionevrix®, 883
Miorrelax®, 885
Miosan®, 884
Miranova®, 365
Mircera®, 393
Mirelle®, 365
Mirtax®, 884
Mirtazapina, 786
Mitexan®, 915
Moclobemida, 791
Modeladores seletivos dos receptores de estrogênio, 630
Modelos, 74
compartimentais, 74
de dois compartimentos, 74
multicompartimentais, 74
não compartimentais, 74
Moderine®, 249
Modifical®, 327
Moment®, 705
Monitoração terapêutica, 120-127
Monoaminoxidade B, 686-687
Monobactâmicos, 422-424
Monocef®, 415
Monocordil®, 169
Mononitrato de isossorbida, 169
Monopril®, 198
Montelucaste, 743
Monuril®, 474
Morfenil®, 819
Morfina, 138, 812, 819
Motilium®, 330
Motrin®, 835
Meticorten®, 317
Movacox®, 837
Movatec®, 837
Movoxican®, 837
Moxifloxacina, 570
Moxifloxacino, 443
Mucibron®, 723
Mucoalgin®, 723
Mucocetil®, 726
Mucofan®, 724
Mucoflux®, 724
Mucolab®, 724
Mucolin®, 723
Mucolitic®, 724
Mucolíticos, 723-727
Mucosa (Protetores), 345-346
Mucosolvan®, 723
Mucotoss®, 724
Muiflex A®, 883
Muionevrix®, 883
Multielmin®, 504
Multigram®, 452
Muricalm®, 712
Muromonabe-CD3, 863
Muscoril®, 886
Muvinlax®, 356
Muvinor®, 356
Mycamine®, 496
Mycobutin®, 567
Myfortic®, 873
Mylicon®, 909
Myograf®, 911
Mytedom®, 818
NAC®, 726
N-acetilcisteína, 726
Nadolol, 192
Nadroparina, 231
Naldecon bebê®, 847
Naloxona, 821
Naprix®, 200
Napronax®, 838
Naprox®, 838
Naproxeno, 665, 838
Naramig®, 669
Naratriptano, 665-666, 669
Narcan®, 821
Narcaricina®, 850
Nasterid-A®, 911
Nateglinida, 270
Natele®, 894
Natifa pro®, 381
Natifa®, 379
Natrilix®, 596
Naturetti®, 352
Nausedron®, 327
Nausicalm®, 334
Nausilon B6®, 334
Naxogin®, 515
Nebilet®, 192
Nebivolol, 192
Necamin®, 504
Nedax®, 522
Nefazodona, 787
Nefrologia, 589-647
Nelfinavir, 542
Nemodine®, 166, 202
Neo dimeticon®, 909
Neo loratadin®, 718
Neocopan®, 333
Neodrin®, 334
Neolasil®, 331
Neolend®, 521
Neom®, 431
Neomed®, 431
Neomicin®, 431
Neomicina + bacitracina, 431
Neomicon®, 431
Neomina®, 431
Neoprazol®, 339
Neosac®, 344
Neosaldina®, 675, 846
Neosetron®, 327
Neotaflan®, 831
Neotifen®, 715
Neotigason®, 904
Neovlar®, 365
Neozine®, 800
Neozol®, 338
Nepresol ®,217
Neralgyn®, 675
Nerven®, 896
Neural®, 656
Neuri B6®, 898
Neurilan®, 753
Neurivit®, 896
Neurologia, 648-706
Neuron®, 207
Neurontin®, 656
Neurotin®, 702
Neutrofer®, 385
Nevirapina, 534
Nexium®, 338
Niacina, 890, 897
Niar®, 687
Niclosamida, 508
Nicorandil, 171
Nicord®, 166, 202
Nicorette®, 917
Nicotina, 917
Nidedicard®, 206
Nifedipina, 206
Nifelat®, 162, 174, 188, 206
Nilperidol®, 798
Nimalgex®, 843
Nimesilam®, 843
Nimesubal®, 843
Nimesulida, 843
Nimesulix®, 843
Nimesulon®, 843
Nimobal®, 207
Nimodipina, 207
Nimopax®, 207
Nimorazol, 515
Nimotop®, 207
Nimovas®, 207
Nipride®, 219
Niquitin DP®, 917
Nisalgen®, 843
Nistatina, 498
Nisulid®, 843
Nitazoxanida, 516
Nitrapan®, 764
Nitratos, 168-171
Nitrazepam, 751-752, 763
Nitrencord®, 208
Nitrendipino, 208
Nitroderm®, 170
Nitrofurantoína, 471-472
Nitroglicerina, 170
Nitroimidazólicos, 463-466
Nitroprussiato de sódio, 219
Nizatidina, 344
N-metilbrometo de hioscina, 333
Nociclin®, 365
Noctal®, 759
Nofebrin®, 846
Noodipina®, 207
Noradrenalina, 240
Nordette®, 365
Norepine®, 240
Norepinefrina, 240
Norestin®, 369
Noretisterona, 369
Norf®, 444
Norflamin®, 444
Norfloxacina, 444
Norfloxan®, 444
Norfloxasan®, 444
Norfloxil®, 444
Norfloxino®, 444
Norfloxmed®, 444
Norflurin®, 444
Noripurum®, 385, 387, 894
Normamor®, 365
Norplant®, 375
Nortriptilina, 667, 774
Norvasc®, 166, 202
Norvir®, 543
Norxacin®, 444
Norxin®, 444
Notificação
de receita A, 36
de receita B, 36
de receita B2, 37
de receita de controle especial, 38
de receita de controle especial – imunossupressora, 39
de receita de controle especial – retinoides de uso sistêmico, 39
Notuss®, 711
Novagreen®, 846
Novalex®, 846
Novalgina®, 846
Novamicin®, 462

Novamin®, 428, 559
Novamox®, 397
Novelmin®, 504
Novidat®, 783
Novocilin®, 396
Novofer®, 894
Novolin N®, 282
Novolog®, 278
Novonorm®, 269
Novoprazol®, 339
Novoxil®, 396
Nucleares (Receptores), 64-66
Nujol®, 354
Nutrical D®, 619, 622
Nutricálcio D®, 619
Nuvaring®, 375
Obesidade, 247-252
Octreotida, 918
Oestrogel®, 379
Ofloxacina, 445, 565
Ofloxan®, 565
Olanzapina, 805
Olcadil®, 757
Óleo de rícino, 358
Óleo mineral, 354
Oleptal®, 657
Olfen®, 831
Olmesartano, 211
Olmetec®, 211
Omalizumabe, 745
Omegastrol®, 339
Omenax®, 339
Omep®, 339
Omepamp®, 339
Omepramed®, 339
Omeprasec®, 339
Omeprazin®, 339
Omeprazol, 339
Omeprotec®, 339
Omnic®, 921
Ondanles®, 327
Ondansetrona, 327
Ondantril®, 327
Onicit®, 328
Opioides, 138, 320-323, 811-823
Oprazon®, 339
Optaflan®, 843
Optamax®, 831
Oralpred®, 316
Orfenadrina, 885
Orlistate, 250
Ormigrein®, 673
Oroxadin®, 297
Orthoclone OKT 3®, 863
Ortoflan®, 831
Os-cal®, 619
Oseltamivir, 584
Ossomax®, 626
Ostenan®, 626
Osteofar®, 626
Osteoform®, 626
Osteonutri®, 620
Osteoporose, 614
Osteoral®, 626
Ovestrion®, 379
Oxacilina, 401
Oxamniquina, 517
Oxanon®, 401
Oxapen®, 401
Oxazepam, 751
Oxcarb®, 657
Oxcarbazepina, 657
Oxcord®, 206
Oxibutinina, 918
Oxicodona, 703, 812, 822
Oxicontin®, 703
Oxigen®, 207
Oxigenoterapia, 747-749
Oxis turbo®, 734
Oxitetraciclina, 451
Oxycontin®, 812, 822
Pacemol®, 847
Palonosetrona, 328
Pamelor®, 775
Pamergan®, 335, 713
Pamidrom®, 628
Pamidronato, 628
Pamired®, 628
Panfugan®, 504
Pantelmin®, 504
Pantocal®, 340
Pantonax®, 340
Pantoprazol, 340
Pantotenato, 890, 898
Pantozol®, 340
Paracen®, 847
Paracetamol, 665, 847
Paracetrex®, 847
Paralon®, 885
Parartrin®, 835
Paratermol®, 847
Parecoxibe, 843
Parenzyme ampicilina®, 399
Parenzyme tetraciclina®, 452
Pariet®, 341
Parkidopa®, 683
Parlodel®, 680
Parnate®, 792
Parox®, 780
Paroxetina, 780
Paxil CR®, 780
Paxtrat®, 780
Pediculose, 521-522
Pediderm®, 521
Pediletan®, 522
Peflacin®, 446
Pefloxacina, 446
Pegasys®, 582
Peginterferon, 582+583
PegIntron®, 583
Pencilin-V®, 405
Penicilina, 405
Penicilinas, 396-408
Penicilina G
benzatina, 402
cristalina (Potássica), 403
procaína, 405
Penicilina V, 405
Penkaron®, 405
Pentalac®, 355
Pentamidina, 517
Pentasa®, 878
Pentox®, 226
Pentoxifilina, 226
Pentral®, 226
Pen-Ve®, 405
Penvir®, 577
Peprazol®, 339
Pepsamar®, 347
Peptgel®, 347
Peptovit®, 340
Peptozil®, 323
Peptulan®, 323
Percof®, 722
Peridal®, 330
Peridona®, 330
Perindopril, 199
Perladol®, 798
Perlutan®, 373
Permetel®, 522
Permetrina, 522
Permitrat®, 522
Persantin®, 225
Pesquisa (Fases), 21-23
Petidina, 817
Petinan®, 817
Picossulfato sódico, 358
Pilem®, 370
Pilensar®, 521
Pílula do dia seguinte, 370-371
Pimetixeno, 712
Pindolol, 193
Pindolol, 188
Piodrex®, 522
Pioglitazona, 262
Piolend®, 522
Pioletal®, 522
Piosan®, 522
Piosidim®, 522
Piperacilina + tazobactan, 406
Piperazina, 508
Pipurol®, 439
Piramin®, 847
Piratadina, 597
Pirazinamida, 566
Piridoxina, 890, 898
Pirimetamina, 457
Pirofebran®, 846
Piroflam®, 839
Pirogreen®, 839
Piroxam®, 839
Piroxican®, 839
Piroxil®, 839
Piroxin®, 839
Piroxinid®, 839
Pizotifeno, 675,676
Plabel®, 331
Plagex®, 331
Plaketar®, 226
Plamidasil®, 331
Plamivon®, 331
Plantax®, 352
Plaquinol®, 853
Plasil®, 331
Plavix®, 225
Plenacor®, 162, 174, 188
Plenty®, 251
Pletil®, 521
Plurair®, 742
Plurimec®, 507
Pneumologia, 707-749
Pneumonia, 728-746
Polaramine®, 710
Polaratin®, 710
Polaren®, 710
Polibiotic®, 464
Policarbofila, 356
Poliestireno de cálcio, 605
Polimixinas, 469-471
Poltax®, 831
Pondera®, 780
Poslov®, 370
Postinor uno®, 370
Potássio, 601-606
Pozato®, 370
Pracap®, 912
Pramil®, 331
Pramipexol, 680
Pramlintida, 276
Prandin®, 269, 285
Pravacol®, 293
Pravastatina, 293
Praziquantel, 509
Prazol®, 338
Prazolex®, 339
Prazosina, 215
Precursor dopaminérgico, 682, 683
Predmetil®, 872
Prednisolon®, 316
Prednisolona, 316
Prednisona, 317, 871
Predsim®, 316
Predson®, 317, 871
Predval®, 317, 871
Prefest®, 381
Pregabalina, 703
Prelone®, 316
Premarin®, 379
Premelle®, 381
Prenilan®, 206
Prescrição (Técnica), 33-44
Pressat®, 166, 202
Presscord®, 197
Pressomed®, 197
Pressotec®, 197
Prevencor®, 223, 827
Previane®, 365
Previdez®, 370
Prevyol-2®, 370
Prezista®, 537
Prilcor®, 198
Primacor IV®, 245
Primaquina, 519
Primera®, 365
Primera 30®, 365
Primetamina, 518
Primogyna®, 379
Primolut-nor®, 380
Prinivil®, 198
Probióticos, 323-324
Procimax®, 776
Prodofenaco®, 831
Prodopirona®, 846
Profenid®, 829
Profergan®, 335, 713
Proflox®, 440
Progestogênio injetável, 373-374
Prograf®, 869
Progresse®, 656, 702
Prohair®, 912
Prolift®, 793
Prolopa®, 683
Prometax®, 694
Prometazina, 335, 713
Prometazol®, 335, 713
Prometidine®, 342
Pronasteron®, 912
Pronol®, 164, 181, 193
Propacor®, 164, 181, 193
Propafenona, 181
Propatilnitrato, 171
Propecia®, 912
Propil®, 255
Propilracil®, 255
Propiltiouracil, 255
Propranolol, 164, 181, 188, 193, 667
Propranolon, 193
Proscar®, 912
Prostide®, 912
Protease (Inibidores), 535-547
Protopic®, 869
Protovit®, 894
Provera®, 380
Prozac Durapac®, 778
Prozac®, 778
Prurizin®, 334, 712
Psicosedin®, 756
Psiquial®, 778
Psiquiatria, 750-810
Psyllium, 352
Pulmosan®, 723
Puran T4®, 256
Pyloprazol®, 340
Pylorid®, 344
Pyridium®, 910
Pyrisept®, 910
Quelantes intestinais de fósforo, 634-636
Quemicetina®, 454
Questran light®, 301
Quetiapina, 806
Quiflox®, 440
Quinacris®, 512
Quinapril, 200

Quinino, 519
Quinoflox®, 440
Quinolonas, 438-447
Rabeprazol, 341
Racecadotril, 322
Raloxifeno, 631, 919
Raltegravir, 547
Ramipril, 200
Ramipril + hidroclorotiazida, 200
Ranidin®, 344
Ranidina®, 344
Ranidine®, 344
Raniflex®, 344
Ranilup®, 344
Ranitidina, 344
Ranitil®, 344
Ranitinol®, 344
Ranitrat®, 344
Ranitzen®, 344
Ranolazina, 171
Ranytisan®, 344
Rapamune®, 868
Rapilax®, 358
Rarical®, 894
Rasilez®, 213
Reações adversas, 84-100
Rebaten LA®, 164, 181, 193
Reboxetina, 793
Receitas, 19
  preenchimento, 42-43
  tipos, 35-41
Receptor endocanabinoide CB1, 252
Recormon®, 392
Redoxon®, 900
Reduclim®, 380
Reductil®, 251
Redulip®, 251
Redvit®, 894
Refratariedade, 70
Relaflex®, 885
Relaxantes musculares, 882-887
Relestat®, 717
Remeron Soltab®, 786
Remicade®, 862
Reminyl®, 696
Renagel®, 635
Renina (Inibidor direto), 213
Renitec®, 197
Renopril®, 197
Reopro®, 222
Repaglinida, 269
Repogen®, 379
Requip®, 681
Rescriptor®, 531
Resfenol®, 847
Resinas sequestradoras (Ácido biliar), 301-302
Resistência farmacológica, 70
Respexil®, 444
Respindol®, 807
Resprin®, 847
Retemic®, 918
Retinar®, 888
Retinol, 888, 889
Reuflen®, 831
Reumadil®, 831
Reumatologia, 811-887
Reumotec®, 840
Reuquinol®, 853
Reutrexato®, 876
Revatio®, 640
Revectina®, 507
Revimine®, 244
Revirax®, 529
Revitam®, 895
Revivan®, 244
Reyataz®, 536
Ribav®, 585
Ribavirin®, 585
Ribavirina, 585
Riboflavina, 667, 890, 897
Rifabutina, 567
Rifacin®, 568
Rifaldin®, 568
Rifamicina, 473, 476
Rifampicina, 568
Rifan®, 568
Rifocina IV®, 476
Rifocina M®, 476
Rilutek®, 920
Riluzol, 920
Rimactan®, 568
Rino-lastin®, 714
Risedronato, 629
Riselle®, 379
Risperdal®, 807
Risperidon®, 807
Risperidona, 807
Risperix®, 807
Ritalina®, 916
Ritmonorm®, 181
Ritonavir, 543
Rituxan®, 864
Rituximabe, 864
Rivastigmina, 694, 695
Rivotril®, 755
Rizatriptano, 665-666, 670
Roacutan®, 913
Rocaltrol®, 622
Rocefin®, 419
Roferon A®, 581
Rochagan®, 511
Rohydorm®, 760
Rohypnol®, 760
Ropinirol, 681
Rosiglitazona, 263
Rosuvastatina, 294
Rotram®, 437
Roxetin®, 780
Roxflan®, 166, 202
Roxitran®, 437
Roxitrom®, 437
Roxitromicina, 437
Rubranova®, 391
Salbutamol, 731, 738
Salicetil®, 223, 827
Salicil®, 223, 827
Salmeterol, 734, 738
Sanagas®, 909
Sandimmun®, 866
Sandimmun neoral®, 866
Sandomigran®, 676
Sandostatin LAR®, 918
Sandostatin®, 918
Sandrena®, 379
Sanpronol®, 164, 181, 193
Santussal®, 712
Saquinavir, 545
Sacarato de hidróxido de ferro III, 387
Sarcoton®, 909
Scaflam®, 843
Scaflogin®, 843
Scalid®, 843
Secfar®, 465
Secnidal®, 465
Secnidalin®, 465
Secnidazol, 465
Secnihexal®, 465
Secnimax®, 465
Secnitrat®, 465
Secnitrol®, 465
Secnizol®, 465
Secotex®, 921
Secretagogos de insulina não sulfonilureia, 268-272
Sedalex®, 885
Seis-B®, 898
Selcentri®, 548
Selecta®, 381
Selegilina, 686
Selene®, 365
Seloken®, 163, 179, 191
Selozok®, 163, 179, 191
Sensipar®, 633
Sensitram®, 822
Septiolan®, 458
Sepurin®, 471
Serenata®, 781
Seretide®, 734, 742
Serevent®, 734
SERM, 630
Seronip®, 781
Serophene®, 905
Seroquel®, 806
Sertralina, 781
Serzone®, 787
Setronax®, 327
Setux®, 722, 815
Sevelamer, 635
Sibelium®, 912
Siblima®, 365
Sibutramina, 251
Sibutran®, 251
Sifass®, 223, 827
Sifrol®, 680
Sigma-clav®, 397
Sigmasporin microoral®, 866
Sigmasporin®, 866
Sigmatriol®, 622
Sildenafil, 640
Silencium®, 721
Simeticona, 909
Simulect®, 859
Síndrome
  anticolinérgica, 90
  colinérgica, 90
  estimulatória, 90
  halucinogênica, 90
  narcótica, 90
  sedativo-hipnótica, 91
  serotonérgica, 92
  simpaticomimética, 92
  de solventes, 92

Sinedol®, 822
Sinemet®, 683
Sinergen®, 166
Singulair®, 743
Sintaflat®, 909
Sinvalip®, 295
Sinvascor®, 295
Sinvastacor®, 295
Sinvastamed®, 295
Sinvastatina, 295
Sinvastin®, 295
Sinvaz®, 295
Sirben®, 504
Sirdalud®, 886
Sirolimus, 868
Sitagliptina, 274
Sítios de ação, 61-70
Slenfig®, 251
Slow K®, 605
Socian®, 802
Sódio, 599
Solução de manitol®, 356
Solução de manitol a 20%®, 596
Solução injetável de gluconato de cálcio a 10%, 607
Solu-cortef®, 314
Solu-medrol®, 315, 872
Solu-pred®, 316, 872
Solupren®, 315
Solustrep®, 234
Somalgin®, 223, 827
Somalium®, 753
Sonebon®, 764
Sonin®, 712
Sonridor®, 847
Sonrisal®, 223, 827
Sorbitol, 357
Sorcal®, 605
Sotacor®, 182
Sotahexal®, 182
Sotalol, 182
Spectoflux®, 723
Spidufen®, 835
Spiriva®, 736
Spiroctan®, 593
Splendil®, 203
Sporostatin®, 493
Stablon®, 793
Staficilin N®, 401
Stalevo®, 688
Starlix®, 270
Stilnox®, 767
Stocrin®, 532
Streptase®, 234
Streptonase®, 234
Styptanon®, 379
Succinato de hidrocortisona, 314
Succinato de sumatriptana, 670
Succinil colin®, 920
Succinilcolina, 920
Succitrat®, 920
Sucrafilm®, 346
Sucralfato, 346
Sulbactam, 399-400
Sulbactam + ampicilina, 400
Sulbacter®, 400
Sulbamox®, 399
Sulfadiazina, 456
Sulfadoxina + pirimetamina, 457
Sulfametoxazol-trimetoprima, 458
Sulfassalazina, 879
Sulfato
  de amicacina, 428
  de morfina, 812
  de neomicina e bacitracina®, 431
  de polimixina B, 470
  de salbutamol, 731, 738
  de terbutalina, 733-738
  ferroso, 385
Sulfer plus®, 385
Sulferbel®, 385
Sulferrol®, 385
Sulfonamidas, 456-460
Sulfonilureais, 263-268
Sulpan®, 753, 808
Sulpirida, 808
Sultamicilina, 400
Sumatriptano, 665-666, 670
Sumax®, 671
Superhist®, 223, 827
Supersensibilidade, 70
Suplan®, 895
Suplevit®, 895
Supositório de Glicerina®, 354
Supradyn®, 895
Suprelle®, 381
Suprema®, 381
Surfactil®, 723
Sustrate®, 171
Suxametônio, 920
Sylador®, 822
Symbicort®, 734, 740
Symlin®, 276
Synthroid®, 256
Systen 25/50/100®, 379
Systen conti®, 381
Systen sequi®, 381

Tabaco, 140
Tacrina, 695
Tadalafil, 641
Tagamet®, 342
Talerc D®, 717
Talerc®, 717
Talofilina®, 737
Tamaril®, 352
Tamarine®, 352
Tamiflu®, 584
Tamiram®, 442, 564
Tamisa®, 365
Tandene®, 831, 883
Tanderalgin®, 883
Tandriflan®, 831, 883
Tandrilax®, 831, 883
Tandrotamol®, 883
Tansulosona, 921
Tapazol®, 254
Taquifilaxia, 70
Targocid®, 461
Tartarato
de metoprolol, 163, 179, 191
de zolpidem, 767
Tasmar®, 688
Tavaflox®, 564
Tavanic®, 442, 564
Tazobactam, 406
Tazocilina, 406
Tazocin®, 406
Tazpen®, 406
Teclozam, 514
Tecnid®, 465
Tecnomet®, 876
Tecrolimus, 869
Teflan®, 840
Tegretard®, 652
Tegretol®, 652
Tegrezin®, 652
Teiconin®, 461
Teicoplanina, 461
Teicoston®, 461
Teiplan®, 461
Telmisartano, 212
Telzir®, 538
Tenecteplase, 235
Tenofovir, 530
Tenotec®, 840
Tenoxen®, 840
Tenoxicam, 839
Tenoxil®, 840
Tensodin®, 166, 202
Tensulan®, 895
Teofilina, 737
Teolong®, 737
Terapia hormonal (Climatério), 377-381
Terazosina, 215
Terbinafina, 481, 498
Terbutalina, 733, 738
Terbutil®, 733
Teriparatida, 632
Terizidex®, 569
Terizidona, 569
Terlipressina, 922
Termol®, 847
Termo-ped®, 847
Termopirona®, 846
Terost®, 626
Terramicina®, 451
Tetraciclina, 452, 447-453
Tetracina®, 452
Tetraclin®, 452
Tetralysal®, 449
Tetramed®, 452
Tetraxil®, 452
Tetrex®, 452
Teutovit E®, 901
Theracort 40®, 319
Thiaben®, 505
Thiaminose®, 895
Thymoglobuline®, 858
Tiabendazol, 505
Tiamazol, 254
Tiamina, 890, 896
Tianeptina, 793
Tianfenicol, 455
Tiazolidinedionas, 261-263
Tibial®, 380
Ticarcilina + ácido clavulânico, 407
Ticlid®, 226
Ticlobal®, 226
Ticlopidina, 226
Tienam®, 425
Tiepem IV®, 425
Tigeciclina, 474, 477
Tilatil®, 840
Tilekin®, 847
Tilonax®, 840
Tiloxican®, 840
Timasen®, 822
Timentin®, 407
Tinidazol, 521
Tinoral®, 521
Tintura de ópio, 322
Tiocolquicósido, 886
Tiorfan®, 322
Tioridazina, 801
Tiotrópio, 738
Tipravanir, 546
Tirofibano, 227
Tiroxina, 256
Tizanidina, 886
Tobi®, 431
Tobracin®, 431
Tobragan®, 431
Tobramicina, 431
Tobramicina + dexametasona, 431
Tobranom®, 431
Tobrex®, 431
Tocoferol, 889, 901
Tofranil pamoato®, 773
Tofranil®, 773
Tolcapona, 688
Tolerância, 70
Tolrest®, 781
Tolterodina, 922
Tolvon®, 790
Tonopan®, 673
Topamax®, 658
Topamax sprinkle®, 658
Topiramato, 658, 667
Toppyc®, 522
Toradol®, 830
Toragesic®, 830
Torlós®, 210
Torsilax®, 883
Tossilerg®, 711
Totelle ciclo®, 381
Totelle®, 381
Tramadol, 822
Tramadon®, 822
Tramal®, 822
Trandolapril, 201
Trandor®, 834
Tranilcipromina, 792
Tranquinal®, 752
Transcriptase reversa (Inibidores), 523-535
Transportadores, 63
Trazodona, 787
Trentafilina®, 226
Trental®, 226
Trentofil®, 226
Triancil®, 318
Triancinolona, 318
Triatec®, 200
Triaxon®, 419
Triaxton®, 419
Triazolan, 751, 764
Tricerol®, 298
Tridil®, 170
Triexifenidil, 684
Trifamox IBL®, 399
Trifen®, 847
Triformin®, 260
Trilax®, 831, 883
Trileptal®, 657
Trimedal tosse®, 721
Trimetazidina, 923
Trinordiol®, 365
Triocálcio®, 391, 622
Triovir®, 527
Trioxina®, 419
Triquilar®, 365
Trisequens®, 381
Trisomatol®, 771
Tri-vi-fluor®, 895
Tri-vi-sol®, 895
Trombolíticos, 221-236
Trometamina de cetorolaco, 830
Truvada®, 526
Tryptanol®, 771
Tuberculose, 550-572
Tygacil®, 477
Tylacetamol®, 847
Tylaflex®, 847
Tylagin®, 847
Tylenol®, 847
Tylenol Sinus®, 847
Tylephen®, 847
Tylex®, 722, 815, 847
Tylidol®, 847
Úlcera péptica, 310, 337
Ulcerase®, 342
Ulcerit®, 344
Ulcerocin®, 344
Ulcimet®, 342
Ulcinax®, 342
Ulcoren®, 344
Ultracet®, 822, 847
Ultrafer®, 385
Unalmês®, 373
Unasyn®, 400
Uni Bromazepax®, 753
Uni carbamaz®, 652
Uni clonazepax®, 755
Uni diazapax®, 758
Uni gliben®, 264
Uni Haloper®, 798
Uni Hioscin®, 333
Uni vir®, 573
Unifenitoin®, 654
Unifenobarb®, 655
Unigrip®, 847
Unigyn®, 465
Unimedrol®, 315, 872
Uniplant®, 375
Uniprazol®, 339
Unitidazin®, 801
Unoprost®, 214
Urasix®, 594
Urbanil®, 754
Uritrat®, 444
Uroseptal®, 444
Uroxazol-N®, 444
Ursacol®, 903
Vacinas, 310
Valaciclovir, 586
Valcyte®, 587
Valerato de estradiol, 372, 378
Valganciclovir, 587
Valium®, 758
Valpakine®, 651
Valprene®, 651
Valproato de sódio, 651, 667
Valsartano, 212
Valtrex®, 586
Valtrian®, 210
Vancocid®, 462
Vancocina CP®, 462
Vancomicina, 462
Vancoson®, 462
Vancotrat®, 462
Vardenafil, 642
Varenicilina, 923
Varfarina, 232
Vascase®, 196
Vascer®, 226
Vasclin®, 169, 223, 827
Vaslip®, 295
Vasodilatadores, 216-220
Vasodipina®, 207
Vasogard®, 224
Vasojet®, 198
Vasopressores, 238-239
Vasopril®, 197
Vasoton®, 167, 183, 208
Vastarel®, 923
Vastatil®, 295
Velamox®, 396
Venlafaxina, 783
Venlaxin®, 783
Venlift OD®, 783
Verapamil, 167, 183, 208, 667
Veraval®, 167, 183, 208
Vermectil®, 507
Vermiben®, 504
Vermoplex®, 504
Verotina S®, 778
Veroverme®, 508
Vertigium®, 912
Vertix®, 912
Vertizan®, 912
Vesanoid®, 913
Vexell®, 169
Vfend IV®, 499
Vfend®, 499
Viagra®, 640
Vias de administração, 45-59
Vibramicina®, 448
Vick Pyrena®, 847
Victrix®, 339
Videx®, 525
Vieta®, 901
Vi-ferrin®, 895
Vikatron®, 901
Vildagliptina, 275
Viracept®, 542
Viramid®, 585
Viramune®, 534
Virazole®, 585
Viread®, 530
Virotin®, 573
Visken®, 193
Vita K®, 901
Vitadesan®, 895
Vita-E®, 901
Vitafer®, 385
Vitamice®, 900
Vitamina A, 888-889
Vitamina B_1, 890, 896
Vitamina B_2, 667, 890, 897
Vitamina B_3, 890, 897
Vitamina B_5, 890, 898
Vitamina B_6, 890, 898
Vitamina B_7, 891, 899
Vitamina B_9, 389, 891
Vitamina B_{12}, 391, 891
Vitamina C, 891, 900
Vitamina D e análogos, 621
Vitamina D, 889, 901
Vitamina D_2, 622
Vitamina D_3 622-623

Vitamina E, 889, 901
Vitamina E®, 901
Vitamina K_1, 889, 901
Vitaminas, 888-902
Vitatonus dexa®, 313
Vitergan pré-natal®, 895
Vitergyl C®, 900
Vivacor®, 294
Vivanza®, 642
Viverdal®, 807
Vixmicina®, 454
Voltaflan®, 831
Voltaren®, 831
Voltrix®, 831
Vonau flash®, 327
Voriconazol, 499
Vudirax®, 527
Vytorin®, 302
Warfarin®, 232
Wellbutrin SR®, 785
Wintomylon®, 438
Wycillin®, 405
Xarope 44E®, 721
Xarope Vick®, 725
Xenical®, 250
Xolair®, 745
Yasmin®, 365
Yaz®, 365
Zaapress®, 210
Zaditen colírio®, 715
Zalcitabina, 528
Zamadol®, 822
Zanidip®, 205
Zargus®, 807
Zenapax®, 860
Zencef®, 415
Zeritavir®, 526
Zestril®, 198
Zetalerg®, 714
Zetia®, 302
Zetron®, 785
Zetsim®, 302
Ziagenavir®, 524
Zidimax®, 433
Zimicina®, 433
Zinacef®, 415
Zinnat®, 415
Ziprasidona, 808
Ziprexa IM®, 805
Ziprol®, 340
Zirvit®, 895
Zitril®, 433
Zitromax®, 433
Zitromicin®, 433
Zitromil®, 433
Zitroneo®, 433
Zocipan®, 776
Zocor®, 295
Zoflux®, 214
Zofran®, 327
Zoladex®, 913
Zoledronato, 630
Zolmitriptano, 665-666, 671
Zoloft®, 781
Zolpidem, 767
Zolprox®, 433
Zometa®, 630
Zomig®, 671
Zopiclona, 767
Zovirax®, 573
Zurcal®, 340
Zyban®, 785
Zylium®, 344
Zyloric®, 849
Zymar®, 441
Zyplo®, 722
Zyprexa®, 805
Zyrtec®, 714
Zyvox®, 475
Zyxem®, 718